

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ  
“КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО”  
Факультет електроніки  
Кафедра електронної інженерії

"На правах рукопису"

УДК 612.172.4

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

\_\_\_\_\_ В.І. Тимофєєв

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

## Магістерська дисертація

зі спеціальності 153 мікро- та наносистемна техніка

на тему: «Моделювання впливу інфекцій на електричну активність клітин серця»

Виконав: студент 2 курсу, групи ДМ-91мп

Лук'яненко Вероніка Анатоліївна

(прізвище, ім'я, по батькові)

\_\_\_\_\_ (підпис)

Науковий керівник доц. каф. ЕІ, доц., к.т.н. Іванушкіна Н.Г.

(посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

\_\_\_\_\_ (підпис)

Консультант

\_\_\_\_\_ (назва розділу)

\_\_\_\_\_ (вчені ступінь та звання, прізвище, ініціали)

\_\_\_\_\_ (підпис)

Рецензент доц. каф. МЕ, доц., к.т.н. Волхова Т.Л.

(посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

\_\_\_\_\_ (підпис)

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації немає запозичень з праць інших авторів без відповідних посилань.

Студент

\_\_\_\_\_ (підпис)

Київ - 2020 року

# Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського”

Факультет електроніки

Кафедра електронної інженерії

Рівень вищої освіти – другий (магістерський) за освітньо-професійною програмою

Спеціальність 153 мікро- та наносистемна техніка

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри

В.І. Тимофєєв

“ ” 20\_\_ р.

## З А В Д А Н Н Я НА МАГІСТЕРСЬКУ ДИСЕРТАЦІЮ СТУДЕНТУ

Лук'яненко Вероніці Анатоліївні

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема дисертації : «Моделювання впливу інфекцій на електричну активність клітин серця»

**Науковий керівник** доцент кафедри ЕІ, к.т.н., доц. Іванушкіна Н.Г.,

( прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом по університету “5” листопада 2020 року №3241-с

2. Строк подання студентом дисертації: 18 грудня 2020 року

3. Об'єкт дослідження: електрофізіологічні процеси в серцевих клітинах

4. Вихідні дані: модельні сигнали потенціалів дії кардіоміоцитів у нормі та під впливом інфекційних факторів.

5. Перелік питань, які потрібно розробити: 1.Фізіологічні зміни в роботі серця за наявності вірусів в організмі людини та методи їх діагностики. 2. Дослідження електричної активності кардіоміоцитів за стандартних умов та під впливом інфекцій. 3. Методи математичного та експериментального дослідження електричної активності процесів в кардіоміоцитах. 4. Розробка методів математичного моделювання впливу інфекцій та хімічних факторів на серцеві клітини. 5. Розроблення стартап-проекту.

6. Перелік графічного (ілюстративного) матеріалу: анатомія та фізіологія серця людини; методи діагностики вірусних захворювань серцево-судинної системи; електрична активність серцевих клітин; механізм проникнення вірусів в клітину; результати математичного моделювання та експериментальних досліджень вірусних впливів на електричну активність серцевих клітин.

7. **Орієнтовний перелік публікацій:** 1. Моделювання електрофізіологічних властивостей серцевих клітин/ Лук'яненко В.А., Іванушкіна Н.Г. // XVIII Міжнародна науково-технічна конференція «Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів»: матеріали конференції. – Кременчук: КрНУ, 2019. – 19-21 с.

2. Modeling of cardiac cells electrophysical properties / Lukianenko V. // Сучасний рух науки: тези доп. IX міжнародної науково-практичної інтернет-конференції. – Дніпро, 2019. – Т.2 - 331 – 333 с.

3. Preliminary Statistical Analysis of Large Conductance Cationic Channels Flickering/ A. Kotliarova, O. Kotyk, N. Ivanushkina, K. Ivanko, V. Lukianenko, B. Zadokha, I. Nesteruk // Proceeding of 2020 IEEE 40<sup>th</sup> International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)/ – 2020/. – pp.609-612

4. New Approach for Currents Assessment in Single Ion Channels of Cardiac Cells Nuclei/ N. Ivanushkina, K. Ivanko, A. Kotliarova, O. Kotyk, V. Lukianenko, I. Nesteruk, V. Timofeyev, B. Zadokha // Proceeding of 2020 IEEE 40<sup>th</sup> International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)/ – 2020/. – pp.589-602

## 8. Консультанти розділів дисертації

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

9. Дата видачі завдання: 16.09.2019

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Проведення літературного пошуку за темою магістерської дисертації	15.11.2019-15.03.2020	
2	Написання розділів пояснювальної записки магістерської дисертації	01.04.2020-15.06.2020	
3	Проведення математичного моделювання та експериментального дослідження параметрів електрофізіологічних параметрів кардіоміоцитів	01.09.2020-16.11.2020	
4	Проведення аналізу результатів при виконанні моделювання та написання висновків	17.11.2020-01.12.2020	
5	Оформлення магістерської дисертації згідно вимог нормоконтролю	01.12.2020-04.12.2020	

Студент

( підпис )

Лук'яненко В.А.

(прізвище та ініціали)

Науковий керівник роботи

( підпис )

Іванушкіна Н.Г.

(прізвище та ініціали)

## РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація: 125 с., 5 ч., 38 рис., 22 таблиці, 109 джерел.

### КАРДІОМІОЦИТИ, ПОТЕНЦІАЛ ДІЇ, ІНФЕКЦІЇ, МОДЕЛЬ ПАРАЛЕЛЬНИХ ПРОВІДНОСТЕЙ.

Об'єктом розгляду є електрофізіологічні процеси в кардіоміоцитах у разі впливу на них інфекції. Предмет роботи – вивчення змін у електрофізіологічних процесах серцевих клітин за умов дії інфекційних чинників методами математичного моделювання.

Метою роботи є дослідження зміни в потенціалах дії та іонних струмах за умов потрапляння в організм людини вірусних інфекцій.

У першому розділі магістерської дисертації описується фізіологія та анатомія серця людини та серцево-судинної системи загалом. Наведено опис інфекційних хвороб та методів, які доцільно використовувати для виявлення захворювання на ранній стадії.

Другий розділ присвячений опису властивостей серцевого м'язу та електричної активності серця. Наведено опис механізму потрапляння інфекцій в організм, подальшого їх проникнення в клітину та розвиток захворювання.

У третьому розділі описано методи для математичного та експериментального дослідження електричної активності серцевих клітин, такі як модель паралельних провідностей, метод петч-кламп та технологія «Лабораторії на чіпі».

В четвертому розділі наведено потенціали дії серцевих клітин та часові залежності для іонних струмів кардіоміоцитів. Враховано декілька варіантів впливу інфекцій на електричну активність серцевих клітин, та результати обробки записів отриманих методом петч-кламп.

П'ятий розділ присвячений розробці стартап-проекту за темою магістерської дисертації.

## ABSTRACT

Master's thesis: 125 p., 5 p., 38 figures, 22 tables, 109 references.

Cardiomyocytes, POTENTIAL ACTIVITIES, infections, PARALLEL MODEL.

The subject of consideration is the electrophysiological processes in cardiomyocytes when they are affected by an infection. The subject of the work is the study of changes in electrophysiological processes in cardiac cells under the influence of infection factors by mathematical modeling methods.

The aim of the work is to study changes in the action potential and ion currents under conditions of viral infections entering the human body.

The first section of the master's thesis describes the physiology and anatomy of the human heart and cardiovascular system in general. It provides a description of infectious diseases and methods that are appropriate for the early detection of the disease.

The second section describes the properties of the heart muscle and the electrical activity of the heart. It describes the mechanism by which infections enter the body, their further penetration into the cell, and the development of the disease.

The third section describes methods for mathematical and experimental studies of the electrical activity of heart cells, such as the parallel conductivity model, the Patch-Clamp method, and Chip-Lab technology.

Section four describes the action potentials of heart cells and time dependencies for cardiomyocyte ionic currents. Several variants of the impact of infections on the electrical activity of cardiac cells are taken into account, as are the results of the processing of Patch Clamp records.

The fifth section is devoted to the development of a startup project on the topic of the master's thesis.

Among the various pathologies of the heart, most are diseases caused by the negative effects of infectious agents on the heart.

Infective agents are a huge number of micro-organisms found in the world around them. These include bacteria, protozoa, fungi, and viruses.

Viruses are simply nucleic acid in a protein shell. By penetrating the cell, the virus gets rid of it and continues to use the resources of the host cell to reproduce - that is, to multiply copies of its DNA or RNA. But some viruses have an additional protein-rich lipid membrane on top of the protein membrane. The membrane of the viruses engages the cell, and proteins can be either viral or from the host body.

When the virus gets close to the cell, its membrane is merged with the cell membrane, which helps the virus to get inside. But viruses have special proteins in their membranes that help them connect to the cell membrane. This is what they are called - fusion proteins. [1]

The relationship between cardiac pathology and infectious pathogens has been shown in several studies. Cardiovascular system damage is possible with bacterial and viral infections. The pathological process involves all the shells of the heart with the development of pericarditis, endocarditis, myocarditis, lesions of the contractile apparatus, conductive system, and endothelium of blood vessels. Myocarditis occurs in adults with a frequency of 5-20% for infectious diseases.

The etiological factors that lead to cardiovascular disease can be many viruses and their combinations. The development of an acute lesion of the heart muscle or the conductive system cannot always be diagnosed solely based on clinical data. [2]

## ЗМІСТ

СКОРОЧЕННЯ ТА УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ .....	9
ВСТУП.....	10
1 ФІЗІОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В РОБОТІ СЕРЦЯ ЗА НАЯВНОСТІ ВІРУСІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЇХ ДІАГНОСТИКИ.....	12
1.1 Будова серця та особливості його роботи .....	12
1.2 Провідна система серця.....	14
1.3 Інфекційні хвороби серцево-судинної системи.....	18
1.3.1 Інфекційний ендокардит.....	21
1.3.2 Міокардит.....	24
1.3.3 Перикардит.....	28
1.4 Методи діагностики вірусних захворювань серцево-судинної системи .....	31
1.4.1 Електрокардіографія, як найшвидший метод виявлення змін в роботі серця.....	31
1.4.2 Рентгенографія та рентгенівська комп'ютерна томографія.....	34
1.4.3 Ехокардіографія, як метод виявлення серцево-судинних захворювань..	38
1.4.4 Сцинтиграфія, як метод неінвазивного дослідження серця .....	40
1.4.5 Біопсія, як метод дослідження серцевого м'язу.....	43
Висновки до розділу 1 .....	45
2 ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КАРДІОМІОЦИТІВ ЗА СТАНДАРТНИХ УМОВ ТА ПІД ВПЛИВОМ ІНФЕКЦІЙ.....	46
2.1 Будова та властивості серцевого м'язу.....	46
2.2 Кардіоміоцити: їх структура та функціональні властивості .....	50
2.3 Принципи електричної активності серця .....	55
2.4 Потенціал спокою, як одна зі складових електричної активності серця .....	57
2.5 Потенціал дії кардіоміоцитів .....	60
2.6 Інфекції в клітинах.....	64
Висновок до розділу 2 .....	69
3 МЕТОДИ МАТЕМАТИЧНОГО ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНИХ ПРОЦЕСІВ В КАРДІОМІОЦИТАХ.....	71
3.1 Модель паралельних провідностей, як метод математичного дослідження електричної активності серцевих клітин.....	71
3.2 Технологія локальної фіксації потенціалу .....	76

3.3 Метод «Лабораторія на чіпі» для експериментального дослідження процесів в серці.....	80
Висновок до розділу 3 .....	82
4 РОЗРОБКА МЕТОДІВ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ІНФЕКЦІЙ ТА ХІМІЧНИХ ФАКТОРІВ НА СЕРЦЕВІ КЛІТИНИ.....	84
4.1 Дослідження залежностей електричної активності мембрани клітини шляхом математичного моделювання .....	84
4.2 Дослідження сигналів струмів іонних каналів, що отримані експериментальним шляхом.....	96
Висновок до розділу 4 .....	100
5 РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЕКТУ .....	101
5.1 Опис ідеї проекту (товару, послуги, технології) .....	101
5.2 Технологічний аудит ідеї проекту .....	102
5.3 Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту .....	103
5.4.Розроблення ринкової стратегії продукту.....	108
5.5 Розроблення маркетингової програми стартап-проекту.....	110
Висновок до розділу 5 .....	113
ВИСНОВКИ.....	114
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ.....	115



## СКОРОЧЕННЯ ТА УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

AB - вузол - атріовентрикулярний вузол

ВНС – вегетативна нервова система

ДНК - дизоксирибонуклеїнова кислота

ЕКГ - електрокардіографія

ІЕ - інфекційний ендокардит

ІПСК - індуковані плюрипотентні стовбурові клітини

КТ - комп'ютерна томографія

ЛНЧ- «Лабораторія на чіпі»

МРТ - магнітно-резонансна томографія

ПД - потенціал дії

ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція

ПНФ - передсердний натрійуретичний фактор

ПСС – провідна система серця

САВ - синоатріальний вузол

СР - саркоплазматичний ретикулум

ЦМВ - цитомегаловірус

ЧСС - частота серцевих скорочень

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

ECHO - Enteric Cepathic Human Orphan - Ехо-вірус

LOC - lab-on-chip

microTAS - micro total analysis - мікросистема повного аналізу

## ВСТУП

Завдання дипломної роботи передбачає дослідити вплив інфекцій та вірусів на кардіоміоцити – скорочувальні серцеві клітини. Актуальність теми дипломної роботи полягає у дослідженні вірусних інфекцій, які впливають на серце людини, та вивчення змін, що спостерігаються на залежностях, що характеризують електричну активність клітин серця.

Серед великого різноманіття патологій та хвороб серця доволі значну долю займають ті хвороби, причиною виникнення яких є вплив інфекційних агентів на серце, які несуть негативний вплив.

Відповідні інфекційні агенти призводять до пошкодження міокарду – серцевого м'язу, або до негативних змін з боку імунної системи, що сприяє порушенню нормального функціонування. Імунна система – це сукупність клітин, органів та тканин, які здійснюють імунні реакції, які покликані захищати організм людини від будь-яких негативних факторів оточуючого середовища. Захист забезпечується шляхом розпізнавання чужорідних клітин або речовин, які потрапляють в організм людини, їх знешкодження з подальшим видаленням з організму.

Функції імунної системи регулюються нервовою та ендокринною системами. Різноманіття потужних впливів, які супроводжують людину, може призвести до порушення функцій імунної системи, а відповідно, послаблення його захисту до впливу інфекційних агентів.

Тому, достатньо часто інфекційні ураження серця виникають на фоні надмірних навантажень, психічних травм та негативних подій в житті людини.[3]

Вірус «атакує» серцевий м'яз, викликаючи запалення та вносить порушення в електричні шляхи, які сигналізують серцю про необхідність правильно працювати. В більшості випадків організм зцілюється сам, і людина може не дізнатися про наявність проблем. Однак в деяких рідкісних випадках сама інфекція

та викликане нею запалення може пошкодити та ослабити серце. Що призведе до серцевої недостатності та порушення серцевого ритму. [4]

Діагностування вірусних захворювань серцево-судинної системи є складною, оскільки лише 19% людей, які звертаються до лікаря, можуть отримати точний діагноз. У всіх інших випадках призначається комплексне обстеження з метою виключення всіх інших хвороб, симптоми яких є схожими. Тому своєчасне звернення до лікарів є життєво необхідним для забезпечення правильного та безперебійного функціонування всіх органів.

# 1 ФІЗІОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В РОБОТІ СЕРЦЯ ЗА НАЯВНОСТІ ВІРУСІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЇХ ДІАГНОСТИКИ

## 1.1 Будова серця та особливості його роботи

Серце людини розташовується в центрі грудної клітки з невеликим відхиленням вліво. Представляє собою порожнистий м'язовий орган (рис.1.1), зовні оточений оболонкою – перикардом (навколосерцевою сумкою). Між серцем та навколосерцевою сумкою знаходиться рідина, яка зволожує серце та зменшує його тертя при скороченнях.

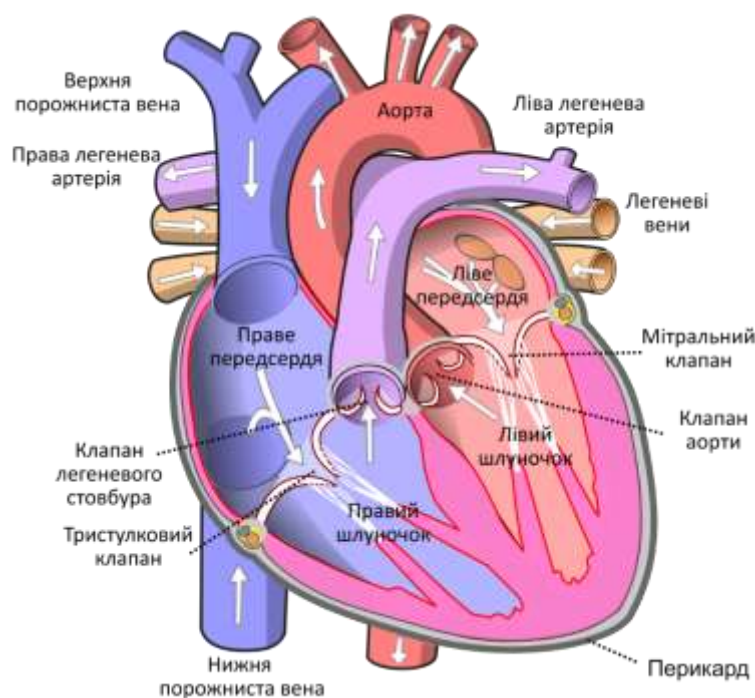


Рисунок 1.1 – Схематичне зображення серця людини [5]

Серце розділено на чотири камери: дві праві – праве передсердя та правий шлуночок, і дві ліві – ліве передсердя та лівий шлуночок. В нормі права та ліва половини серця між собою розділені суцільною перегородкою. При вроджених вадах в міжпередсердній та міжшлуночковій перегородках можуть міститися отвори, через які кров з однієї половини серця може потрапити в іншу. Передсердя та шлуночки з'єднуються між собою отворами.

По краях отворів розташовуються стулкові клапани: справа – тристулковий, а зліва – двостулковий (мітральний). Двостулковий та тристулковий клапани забезпечують потік крові в одному напрямку – з передсердь в шлуночки. Між лівим шлуночком та аортою, що відходить від нього, а також правим шлуночком та легеневою артерією також містяться клапани. Кожен півмісяцевий клапан складається з трьох листків, що забезпечують потік крові в одному напрямку – з шлуночків до аорти та в легеневу артерію.

Робота серця включає дві фази: скорочення (систола) та розслаблення (діастола). Серцевий цикл складається із скорочення передсердь, скорочення шлуночків, а потім розслаблення передсердь і шлуночків. Загалом скорочення передсердь триває – 0.1 с, а скорочення шлуночків – 0.3 с.

Під час діастоли, ліве передсердя наповнюється кров'ю, через мітральний клапан перетікає в лівий шлуночок. Під час скорочення лівого шлуночка, кров виштовхується через аортальний клапан, потрапляє в аорту та розноситься во всіх органах, де в свою чергу, проходить передача кисню тканинам організму для їх живлення. Далі по венах кров збирається в правому передсерді та через трикуспідальний клапан потрапляє в правий шлуночок.

Під час систоли венозна кров виштовхується в легеневу артерію та потрапляє в судини легень, де насичується киснем. Оксигенована кров через легеневі вени збирається в лівому передсерді.

Безпосередньо серцю, як і будь-якому іншому органу для живлення та нормальної життєдіяльності кисень є необхідним. До серцевого м'язу він доставляється по власних судинах серця – коронарних. Ці судини відходять від основи аорти та розділяються на праву та ліву коронарну артерію. Права коронарна артерія кровопостачає стінки правого передсердя та шлуночка, задню частину міжшлуночкової перегородки, задню стінку лівого шлуночка, синусовий та атріовентрикулярний вузли. Ліва коронарна артерія ділиться на передню міжшлуночкову та огинаючу, постачає кров'ю передню частину міжшлуночкової перегородки, передню та бокову стінки лівого шлуночка та ліве передсердя. [6]

Серце складається з декількох шарів м'язової стінки – міокарду, тонкого шару тканини – перикарду, що покриває орган ззовні, та ендокарду, який вистилає внутрішню частину. Серце – єдиний орган, який можна розглядати, як два насоси, які пересувають кров по різних контурах. Праве передсердя отримує венозну кров з голови, грудей та рук по верхній порожнинній вені, та з черевної порожнини, області тазу та ніг, через нижню порожнинну вену. Потім кров проходить через трикуспідальний клапан в правий шлуночок, який переміщає її через легеневу артерію до правого шлуночку. В легенях венозна кров вступає в контакт з повітрям, що видихається, поглинає кисень та втрачає вуглекислий газ. Насичена киснем кров повертається в ліве передсердя по легеневим венам. Клапани в серця дозволяють крові протікати лише в одному напрямку, тим самим, підтримуючи тиск, що необхідний для перекачування крові.

Контур низького тиску з серця (праве передсердя і правий шлуночок), через легені, і назад до серця (ліве передсердя) представляє собою легеневий кровообіг. Проходження крові через ліве передсердя, двостулковий клапан, лівий шлуночок, аорту, тканини тіла та назад до правого передсердя складає велике коло кровообігу. Артеріальний тиск найбільш високий в лівому шлуночку, а також в аорті та її артеріальних гілках. Зниження тиску спостерігається в капілярах (судинах невеликого діаметру) та стає ще меншим у венах, повертаючи кров до правого передсердя. [7]

## 1.2 Провідна система серця

Ритмічна та постійна зміна фаз систоли та діастоли, необхідна для нормальної роботи, забезпечується виникненням та проведенням електричного імпульсу по системі особливих клітин – по вузлах та волокнах провідної системи серця (ПСС). Основними її елементами є синоартиальний вузол, внутрішньопредсердні тракати, передсердно-шлуночкові з'єднання, що

включають атріовентрикулярний вузол та систему Гіса-Пуркінє. Імпульси виникають спочатку в верхньому передсерді, далі проходять до другого, атріовентрикулярного вузла, а від нього – по більш тонким волокнам (ніжкам пучка Гіса) – до м'язів правого і лівого шлуночків, що призводить до скорочення всієї мускулатури (рис. 1.2). [6]

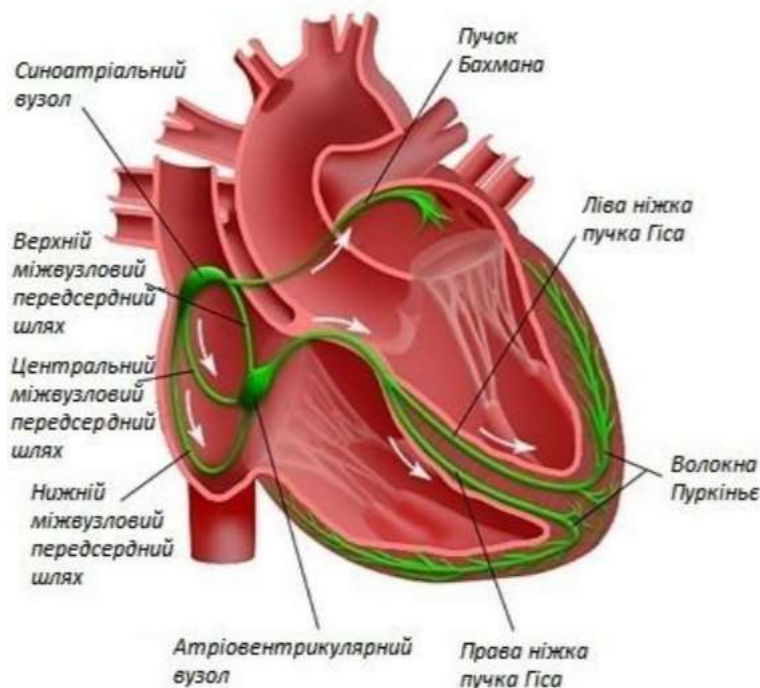


Рисунок 1.2 – Схематичне зображення провідної системи серця [8]

Система серцевої провідності – це мережа спеціалізованих клітин серцевого м'язу, які ініціюють та передають електричні імпульси, що відповідають за скоординовані скорочення кожного серцевого циклу. Ці особливі клітини здатні самостійно генерувати потенціал дії (самозбудження) і передавати його довколишнім клітинам, включаючи кардіоміоцити.

Частини провідної системи серця можна розділити на ті, які генерують потенціали дії (вузлові тканини), і ті, які їх проводять (провідні волокна). Хоча всі частини мають здатність генерувати потенціали дії, і відповідно, серцеві скорочення, синоатріальний вузол (САВ) є основним ініціатором та регулятором імпульсів в здоровому серці. Цей аспект робить синоатріальний вузол фізіологічним кардіостимулятором серця. Інші частини послідовно приймають та

проводять імпульс, що походить від САВ, а потім передають його клітинам міокарду. При стимуляції потенціалом дії клітини міокарда скорочуються синхронно, що призводить до серцебиття. Поширенню електричних імпульсів і синхронному скорочення кардіоміоцитів сприяє наявність вставних дисків та щілинних з'єднань.

Кардіоміоцити мають здатність стимулювати себе (самозбудження або автоматизм). Виникнення потенціалу дії залежить від іонних каналів, які дозволяють іонам проходити всередину клітин та виходити з них. У випадку кардіоміоцитів, вони мають канали для швидко діючих іонів натрію ( $\text{Na}^+$ ), повільних іонів натрію та кальцію ( $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ ) та каналів для іонів калію ( $\text{K}^+$ ), які серед інших важливих каналів підтримують іонну рівновагу. Цей автоматизм особливо посилюється в Р-клітинах. У них більш низький мембранний потенціал спокою, в порівнянні з оточуючими кардіоміоцитами та перехідними клітинами через наступні фактори:

- За межами вузлових волокон спостерігається висока концентрація позаклітинного  $\text{Na}^+$ .
- ідкрита доволі велика кількість каналів  $\text{Na}^+$ .
- Між ударами серця відбувається пасивна дифузія  $\text{Na}^+$  в Р-клітини через натрієві канали.
- Пасивний притік  $\text{Na}^+$  викликає повільне зростання в мембранному потенціалі клітини, в результаті чого його значення поступово наближується до порогу генерації потенціалу дії.

Відповідно, серцеві Р-клітини САВ краще деполяризуються, ніж інші серцеві клітини. Синоатріальний вузол також тісно пов'язаний з оточуючими серцевими м'язами за допомогою міжвузлових та міжпередсердних провідних шляхів. Відповідно, згенерований потенціал дії може бути швидко переданий іншим клітинам. Це дозволяє САВ встановити темп, з яким серцеві клітини будуть деполяризуватися і, як наслідок, скорочуватися. В середньому, в стані спокою САВ може виробляти від 60 до 100 ударів в спокої.



Основна роль атріовентрикулярного вузла (АВ) полягає в полегшенні проходження хвилі деполяризації до шлуночків, він також виконує додаткові функції. У відсутності функціонуючого САВ, АВ вузол має можливість взяти на себе роль водія ритму. Також, АВ вузол відповідає за полегшення проходження електричного імпульсу, що дозволяє шлуночкам залишатися в спокої та наповнюватися кров'ю, що виходить з передсердь в період систоли. Однією з ключових особливостей перехідних клітин в Р-клітин в АВ вузлі є те, що в них є мало щілинних з'єднань на вставних дисках. Відповідно, в цій частині провідного шляху опір більший, ніж в інших областях.

Вся провідна система серця знаходиться під впливом вегетативного шляху нервової системи. Симпатична стимуляція провідної тканини виходить від серцевого сплетіння, в той час як парасимпатичний вплив виникає від блукаючого нерву.

Активація симпатичної нервової системи призводить до викиду адреналіну та інших нейрохімічних речовин. Вона зв'язується з рецепторами  $\beta - 1$  та  $\beta - 2$ , що виявлені, як в САВ, так і в АВ – вузлі, а також вздовж підтримуючих провідних шляхів. Загальний вплив симпатичної системи – збільшення швидкості деполяризації синоатріального вузла. Відповідно, це збільшує загальну частоту серцевих скорочень. Оскільки ці аденорецептори також присутні на кардіоміocyтах, симпатична енергія буде діяти на ці клітини, збільшуючи силу скорочення. Відповідно, загальний серцевий викид буде збільшуватися.

З іншого боку, парасимпатична активація рецепторів в САВ та АВ – вузлі буде мати протилежний ефект у порівнянні з симпатичною нервовою системою. Парасимпатична стимуляція сповільнює активацію САВ, тим самим знижує частоту серцевих скорочень. Також ефективно зменшує серцевий викид та зменшує скорочення кардіоміocyтів. [9]

### 1.3 Інфекційні хвороби серцево-судинної системи

Серцеві інфекції виникають, коли збудники, такі як бактерії, віруси, паразити або хімічні речовини, досягають серцевого м'язу. Інфекція може викликати запалення або пошкодження внутрішньої оболонки серця, клапанів, зовнішньої мембрани або безпосередньо серцевого м'язу. [10]

Інфекції були визнані серйозною причиною серцевих захворювань протягом багатьох десятиліть. Різні мікроорганізми залучені в етіологію цих захворювань, які включають всі класи мікробних агентів. Інфекційні агенти можуть вражати всі компоненти структури серця, наприклад перикард, міокард, ендокард, клапани, вегетативну нервову систему та коронарні артерії. За останні три десятиліття виникли нові різновиди інфекцій які пов'язані з серцевими імплантатами, і ця група серцевих інфекційних ускладнень, ймовірно буде зростати в майбутньому, оскільки все більше механічних пристроїв імплантується.

Інфекційні агенти вже давно визнані причинами захворювань, які зачіпають різні компоненти структури серця. Спектр мікроорганізмів, які викликають хвороби серця, доволі широкий та включає в себе всі класи мікробів, тобто віруси, бактерії ( в тому числі, мікоплазми, хламідії, рикетсії та мікобактерії), гриби та паразити.

Механізми, за допомогою яких мікроби викликають захворювання серця, варіюються залежно від конкретного суб'єкта, але включають пряму інвазію з пошкодженням, що викликано запальним процесом; опосередковане пошкодження автоімунними механізмами, як реакція на вивільнені та експоновані антигени господаря; або, можливо, через метаболічні порушення. [11]

Основні збудники інфекційних захворювань серця:

- Аденовірус. Входить до числа найбільш розповсюджених інфекцій дихальних шляхів, що призводить до міокардиту у дітей та дорослих. Це сімейство ДНК-вмісних вірусів хребетних, які позбавлені ліпопротеїнової оболонки.

- Цитомегаловірус (ЦМВ). Це вірус з тієї ж групи, що й вірус звичайного герпесу та вітряної віспи. ЦМВ можна виявити у 50-80% людей старше 40 років. Цитомегаловірус може роками перебувати в організмі людини, при цьому не завдавати жодної шкоди. Але при певному збігу обставин активізується та може стати небезпечним для тканин серця.
- Вірус Коксакі групи В – ентеровірус, що є причиною половини випадків міокардиту. Він протікає з грипоподібними симптомами протягом 2-10 днів. Через пару тижнів можуть з'явитися ускладнення на серце у вигляді підвищеної температури, хронічної втоми та болі в грудях.
- ЕСНО-віруси - ще одна група мікроорганізмів, що викликає кишкові інфекції. Можуть проявлятися висипами на шкірі, та частіше всього зустрічаються у дітей. Найбільш розповсюдженим ускладненням ехо-вірусів є міокардит.
- Парвовіруси В19 – інфекція, яка викликає анемію, і в якості ускладнення, ураження серця. Згідно статистичних даних, з парвовірусом стикалися 2-15% дітей та 85% людей старшого віку. Але у людей з міцним імунітетом інфекція, частіше за все, протікає безсимптомно і може взагалі залишитися непоміченою.
- Краснуха – вірусна інфекція з інкубаційним періодом близько 15-24 днів. При потраплянні вірусу в тканини серця стрімко розвивається міокардит.

Будь-які вогнища хронічного запалення бактеріальної природи можуть стати джерелом інфекції, що є небезпечною для серця. Наприклад, відомі випадки розвитку ендокардиту через бактерії, які перебувати в роті та горлі. В зв'язку з пошкодженням слизової оболонки в роті, вони потрапляють в кровотік і таким чином проникають в тканини серця. Особливо небезпечні в цьому випадку стрептококи.

Бактерії, що пошкоджують тканини серця:

- Стрептококовий пневмокок – являє собою одну з найбільш серйозних проблем, і є як правило ускладненням інших інфекцій.

- Золотистий стафілокок – є причиною, практично, 100% випадків інфекційного ендокардиту.
- Ентерокок – є збудниками інфекцій сечовивідних шляхів, інтраабдомінальних інфекцій, інфекцій органів малого тазу, та ендокардиту.
- Кишкова паличка – бактерія, яка мешкає в кишечнику людини та має велику кількість різновидів. Більша частина з них – це нешкідливі мікроорганізми, але є й такі, що призводять до доволі серйозних проблем.

Слід зазначити, що не завжди ураження тканин серця викликано безпосередньо мікроорганізмами. Наприклад, при вивченні пневмококових інфекцій серця при стрептококовій пневмонії виявили, що бактерії виробляють токсин пневмолізін. Немає необхідності, безпосередньо, мікроорганізмам потрапляти в серце – клітини міокарду гинуть під впливом пневмолізіну.

Грибки – ще одна група мікроорганізмів, які можуть вражати серце. Частіше за все, грибкові інфекції серцевих тканин розвиваються на фоні тривалого антибактеріального лікування, наприклад, після операції або при тривалому використанні венозних катетерів.

Частіше за все інфекційні ураження серця розвиваються у людей, які мають схильність до їх виникнення. Розвиток захворювань визначається наявністю наступних обтяжливих факторів:

- Вроджені або набуті пороки серця.
- Наявність зниженого імунітету на фоні сильного стресу, ВІЧ/СНІДу, або вроджених патологій.
- Проведені кардіохірургічні втручання (ендопротезування клапанів серця).
- Проведення процедур лікування зубів.
- Часті ангіни.[12]

Етіологічними факторами, що призводять до патологій серцево-судинної системи, може бути велика кількість вірусів, а також їх поєднання. Розвиток гострого ураження серцевого м'язу або провідної системи не завжди можна діагностувати тільки на основі клінічних даних. Несвоєчасна верифікація призводить до неправильної тактики ведення та лікування пацієнтів на будь-якому етапі захворювання. Рання скринінгова діагностика сприяє збереженню життя пацієнтів.[2]

### 1.3.1 Інфекційний ендокардит

Інфекційний ендокардит (ІЕ) – запальне захворювання ендокарду, що має інфекційну етіологію. Хвороба обумовлена втручанням збудника з подальшим розташуванням на структурах клапанів, ендокарді, ендотелії, а також в зоні прилеглих до серця судин, яка може супроводжуватися, бактеріємією а також ураженням різних систем та органів.

Інфекційний ендокардит не залежить від віку людини. До появи та широкого застосування антибіотиків найчастіше хвороба спостерігалась у людей середнього віку. Але в пік захворювання змістився до 50-річного віку за останні 10 років. Кількість хворих у віці старше 60 років зросла в 5 разів. Найчастіше хвороба зустрічається в чоловіків, хворіють вони в 2 рази частіше за жінок. Інфекція вражає аортальний клапан (28-45% людей), мітральний (5-36%) або обидва. [13]

Ендокардит часто вражає клапани серця (рис. 1.3). Основними факторами, що сприяють розвитку ІЕ можуть бути вроджені пороки серця, ревматичне ураження клапанів, кальцинування аортального клапану або пролапс мітрального. Частіше всього страждають ліві відділи серця, і лише в 10-20% страждає права частина серця.

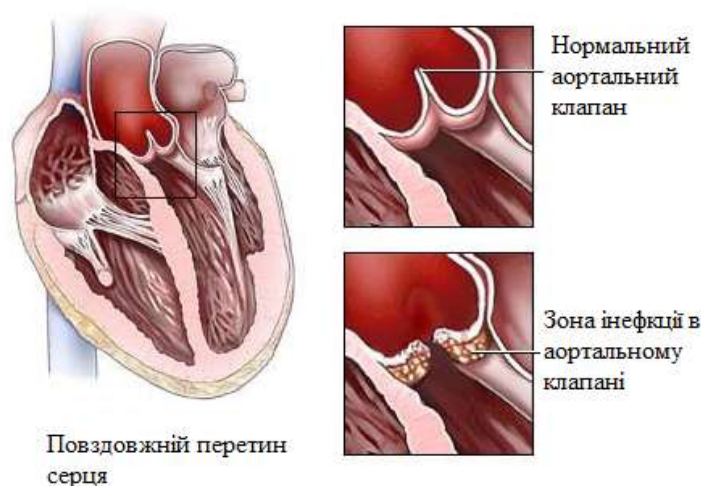


Рисунок 1.3 – Ураження клапанів серця при інфекційному ендокардиті [14]

Мікроорганізми, які вражають ендокард, можуть потрапляти з віддалених вогнищ інфекції (наприклад, шкіряний абсцес, запалені або інфіковані ясна, інфекції сечовивідних шляхів) або через очевидні входні ворота, такі як центральний венозний катетер або місця ін'єкцій препарату. Практично будь-який чужорідний імплантований матеріал (наприклад, шлуночковий або перитонеальний шунт, протез) піддаються ризику бактеріальної колонізації, відповідно стають джерелом бактеріємії і, відповідно – ендокардиту.

Збудники розрізняють в залежності від місця інфекції, джерелом бактеріємії та факторів ризику пацієнта, у 80-90% - це стрептококи та стафілококи.

Хвороба протікає у трьох стадіях:

- Бактеріємія: мікроорганізми присутні в крові.
- Адгезія: мікроорганізми приєднуються до аномального або пошкодженого ендотелію за допомогою поверхневих адгезинів.
- Колонізація: проліферація організму разом з розвитком запалення, що призводить до утворення зрілих вегетацій.[15]

При ендокардиті серце збільшене, у зв'язку з недостатністю клапану аорти, спостерігається гіпертрофія в лівому відділі. В міокарді, окрім ознак запалення, виділяють виражені дистрофічні ураження. На стулках клапанів, на ендокарді шлуночків або на лівому передсерді, на легеневій або іншій артерії спостерігаються

вегетатії, які є характерними для будь-якого перебігу інфекційного ендокардиту. Виявляють вегетатії приблизно через 2 тижні від початку розвитку хвороби за умов її перебігу в гострій формі та через 6-8 тижнів при інших формах перебігу. Такі вегетатії складаються з тоненьких ниток фібрину, серед них можна виявити еритроцити та змішано-кліткові лейкоцити, останні в меншій кількості, також в їх складі можуть міститися тромбоцити та колонії бактерій. Колір вегетатій може бути різний - рожевий, червоний, жовтий або зелений. Поступово колір змінюється та набуває сірого забарвлення. [13]

Ендокардит становить серйозну небезпеку для серцевих клапанів, оскільки вони не забезпечуються кров'ю безпосередньо. Таким чином, система імунної відповіді організму, яка включає в себе білі кров'яні тілця, що борються з інфекцією, не може напряду досягати клапанів через кровотік. Якщо бактерії починають рости на клапанах (це частіше за все відбувається у людей, в яких спостерігаються проблеми з клапанами), важко боротися з інфекцією будь-яким шляхом, як за допомогою власної імунної системи організму, так і за допомогою ліків, доставка яких залежить від системи крові.

Симптоми гострого інфекційного зазвичай починаються з лихоманки ( $39 - 40^{\circ}\text{C}$ ), озноб, пришвидшене серцебиття, швидка втомлюваність, нічне потовиділення, болі в м'язах та суглобах, постійний кашель або набряк стоп, ніг, живота. Симптоми хронічного ІЕ можуть включати втомлюваність, помірний озноб ( $37 - 38^{\circ}\text{C}$ ), помірно пришвидшене серцебиття, втрата ваги, пітливість та низьку кількість еритроцитів.

Лікування, зазвичай, складається з внутрішньовенного введення антибіотиків. Вибір останніх та тривалість лікування залежить від типу інфекцій, що викликали ендокард. [16]

При зверненні до медичних установ лікарі, при підозрі на ІЕ, будуть проводитися наступні дослідження: за допомогою стетоскопа перевіряють наявність шумів серця. Також лікар, перевірить температура та селезінку. Якщо буде підозра на інфекційний ендокардит, кров буде перевірена на наявність бактерій та виявлення анемії. Недостача еритроцитів доволі часто виникає при ІЕ.

Для додаткового дослідження буде призначено проведення ехокардіографію або УЗД серця. На ехокардіограмі виявляються пошкоджені тканини, отвори або інші структурні зміни в клапанах серця. Ще одним методом дослідження може виявитися електрокардіографія – для відстеження електричної активності серця, за допомогою якої можна виявити нерегулярне серцебиття, що викликане ІЕ.

Для перевірки на предмет збільшення розмірів серця або поширення інфекції в інші частини тіла може бути призначено проведення візуалізуючих тестів, таких як рентгенограма грудної клітки, комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ). [17]

### 1.3.2 Міокардит

Згідно статистики, захворювання серцево-судинної системи є частими причинами смертності. Одне з таких захворювань – міокардит – тяжкий запальний процес середнього шару серця (міокарду) (рис. 1.4). Основна причина виникнення хвороби – інфекція, але також це може бути алергія, аутоімунне захворювання або токсичне отруєння.

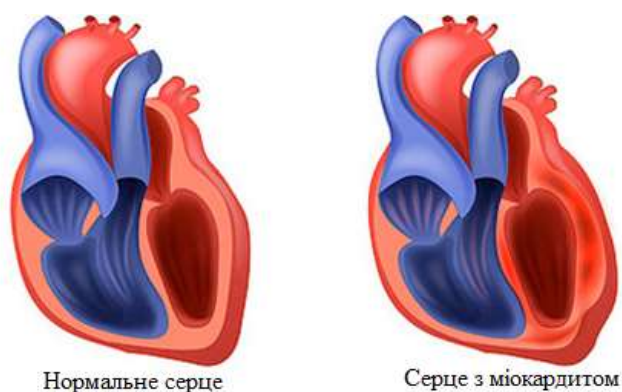


Рисунок 1.4 – Порівняння серця здорової людини та серця з міокардитом [18]

В основу класифікації міокардитів покладено саме причину їх виникнення, відповідно виділяють такі види:



- Інфекційний – викликаний ускладненням після інфекцій;
- Ревматичний – реакція нервової системи на один з видів стрептококів;
- Алергічний – при тяжких станах організму, при опіковій хворобі, після трансплантацій;
- Токсичний – серед основних причин – отруєння важкими металами, алкоголем;
- Симптоматичний – розвивається на фоні тяжких, як правило аутоімунних, хронічних захворювань.[19]

Суттєве поширення міокарду оцінити доволі складно, оскільки в більшості випадків він протікає без яскраво виражених симптомів та закінчується повним одужанням. Поширення даного захворювання знаходиться в межах 1 – 4%, в тому числі від інфекційних захворювань в 1.7% випадків. Згідно статистичних даних міокардитом, зазвичай, хворіють люди репродуктивного віку до 40 років. Жінки найбільш часто страждають на міокардит, але в чоловіків хвороба протікає в більш тяжкій формі та з сильними ускладненнями.

Всі причини, які в тій, чи іншій формі можуть привести до запалення в серцевому м'язі можна розділити на дві основні групи. Це інфекційні та інфекційно-токсичні причини. До них можна віднести віруси: кору, інфекційного мононуклеозу, аденовіруси, віруси грипу, інфекційний гепатит та ВІЛ. Безпосередньо згубний вплив на клітину вони створюють шляхом проникнення всередину і відповідно порушення нормальних фізіологічних процесів.

Відповідно, до перебігу хвороб виділяють декілька форм міокардиту в залежності від початку симптомів та тривалості їх існування. Гострий міокардит характеризується гострим початком та вираженням клінічних проявів. Хронічний – відповідно, тривале протікання з періодами загострення та повного зникнення всіх симптомів. Також, виділяють три ступені тяжкості міокардиту: легка, середньо-тяжка та тяжка. Симптоми не мають специфічних ознак, які на 100% вказують саме на цю патологію. Але в більшості випадків прослідковується взаємозв'язок між захворюванням серця та з перенесеною інфекцією.

Захворювання частіше всього розвивається через декілька днів (рідше – тижнів) після перенесеної вірусної інфекції і в великій кількості випадків протікає безсимптомно. В 60% пацієнти можуть відчувати болі колючого характеру, що є тривалими за часом і не залежать від фізичних зусиль (виникають в спокої). Задишка – другий за частотою симптом поточного міокардиту, її поява пов'язана зі зниженням скорочувальної здатності лівих відділів серця. Пришвидшене серцебиття відмічають 47.3% хворих на міокардит. Перебої в роботі серця, запаморочення та втрата свідомості виникають, як наслідок порушення ритму та є першопричинами з якими відбувається звернення пацієнтів до лікарів. При тривалому протіканні міокардиту можуть з'явитися набряки на ногах, що є наслідком порушень в роботі серця.

При діагностиці захворювань необхідно розповісти лікарю про те, чи було нещодавно застудне захворювання, чи спостерігалось підвищення температури, біль в суглобах чи м'язах. Також, необхідно зазначити, чи непокоять болі в області серця чи грудної клітки та в якому стані (при занятті спортом, в стані спокою, при прийомі їжі).

З лабораторних методів діагностики в загальному аналізі крові буде спостерігатися збільшення кількості лейкоцитів та прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Однак, ці показники можуть бути непостійними та залежать від великої кількості обставин. У деяких хворих в біохімічному аналізі крові може збільшуватися рівень міокардialьних фрагментів, ступінь підвищення яких відображає рівень запального процесу в тканинах міокарді.

В деяких спірних ситуаціях для виявлення причин міокардиту та при наявності певних симптомів необхідно провести аналіз на виявлення антитіл до кардіотропних вірусів, чотирикратне збільшення якого матиме діагностичне значення. Інструментальні методи діагностики включають в себе: електрокардіограму та добову діагностику ЕКГ по Холтеру. Міокардити можуть викликати порушення на електрокардіограмах. Можуть з'явитися різні порушення ритму, такі як синусова тахікардія та брадикардія, та інші види. При виконанні ЕХО-кардіографії у хворих з малосимптомним або безсимптомним протіканням,

зміни можуть бути відсутні або ж виявляються незначні кількісні зміни об'єму крові. При вираженому ступені міокардиту з розвитком серцевої недостатності знижується скоротлива здатність серця та об'єм крові, яке воно викидає.

Рентгенологічне дослідження дозволяє визначити ступінь вираження збільшення серця в об'ємі та ознаки застійних явищ крові в легенях. [20]

Лікарі підозрюють міокардит, якщо у здорових людей без будь-яких факторів ризику серцевих захворювань виникають симптоми серцевої недостатності або порушення серцевого ритму. Лікарі можуть призначити вимірювання рівня серцевих маркерів (спеціальних речовин, які з'являються при ураженні серця) в крові. Для підтвердження міокардиту може бути зроблена біопсія при якій лікар бере зразок тканини з внутрішньої стінки серця для дослідження під мікроскопом. Однак, оскільки, діагноз залежить від лікаря, який отримує зразок тканини з ділянки, яка уражена хворобою, біопсія може бути не найкращим методом дослідження та діагностики. Тому, якщо біопсія показує ознаки міокардиту, захворювання підтверджується. Однак діагноз виключити не можливо тільки на основі того, що у досліджуваному зразку не виявлено ознак міокардиту. Крім того, оскільки біопсія ендоміокарду має ризик тяжких ускладнень, в тому числі розрив стінки серця та смерть, її, зазвичай, проводять у випадках, коли лікарі підозрюють гіганоклітинний міокардит.

Гіганоклітинний міокардит – це рідкісна тяжка форма міокардиту з швидким початком. Його причина незрозуміла, але може бути пов'язана з аутоімунними порушеннями. Для встановлення діагнозу виконують біопсію. У людей з гіганоклітинним міокардитом серце раптово втрачає здатність перекачувати кров в достатньому об'ємі для підтримання функцій організму. Також, доволі часто, помічаються порушення серцевого ритму, які не піддаються корекції. Даний міокардит характеризується несприятливим прогнозом, але лікування імунодепресантами може підтримувати організм.

Лікування серцевої недостатності включає в себе діуретики та нітрати для полегшення симптомів. В деяких випадках при серцевій недостатності може бути необхідною операція, наприклад, встановлення допоміжної системи для лівого

шлуночка або трансплантації серця. Серцева недостатність потребує довготривалого лікування. При порушеннях серцевого ритму призначають протиаритмічні препарати або встановлення водія ритму. Також можливе призначення антибіотиків або будь-яких інших препаратів для лікування інфекції, що викликала міокардит. Якщо причиною захворювання є лікарські препарати або токсини, то їх потрапляння в організм припиняється, та назначаються кортикостероїди. [21]

### 1.3.3 Перикардит

Перикардит – це гостре або хронічне запалення перикарда – зовнішньої оболонки серця (рис. 1.5). Перикардити доволі часто зустрічаються в жінок – близько 45% випадків, в чоловіків – 55%. Хвороба розповсюджена майже рівномірно на всіх континентах та у всіх расах. Дану патологію доволі складно виявити. Запалення перикарду може мати інфекційний або неінфекційний (асиптичний) характер. Найбільш розповсюдженими причинами є ревматизм та туберкульоз. Якщо причиною є ревматизм, то зустрічається ураження не тільки перикарду, а й міокарду та ендокарду. Перикардити з ревматичною та туберкульозною етіологією є причиною інфекційно-алергічного процесу.

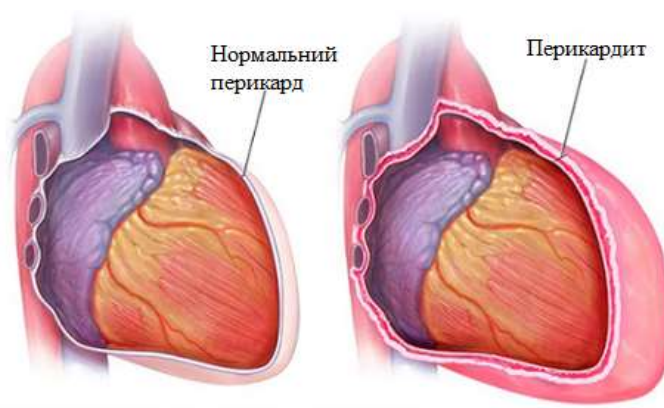


Рисунок 1.5 – Схематичне зображення відмінностей між здоровим серцем та серцем з запаленням перикарду [22]

Підвищення ризику розвитку перикардиту зустрічається при таких станах:

- Інфекції – вірусні (грип, кір) та бактеріальні (туберкульоз, скарлатина, ангіна), сепсис, грибкове або паразитне ураження. Іноді запальний процес може переходити на серце з сусідніх органів при пневмонії, плевриті чи ендокардиті.
- Алергічні захворювання.
- Системні захворювання з'єднувальної тканини (червона вовчанка, ревматизм, ревматоїдний артрит).
- Хвороби серця (як ускладнення інфаркту міокарду, ендокардиту чи міокардиту).
- Пошкодження серця при травмах (поранення, сильний удар в область серця) чи операціях.
- Злоякісні пухлини.
- Обмінні порушення (токсична дія на перикард при подагрі), променеве поранення.
- Вади розвитку перикарду (кіста чи дивертикул).
- Загальні набряки та гемодинамічні порушення, що призводять до накопичення в перикардіальному просторі рідини. [23]

У деяких пацієнтів виявляють симптоми запалення (гострий перикардит), у інших симптоми накопичення рідини (плевральний випіт). Симптоми варіюються в залежності від тяжкості запалення та кількості перикардіальної рідини. Навіть велика кількість рідини може не завдавати дискомфорту, хвороба може протікати безсимптомно, в тому випадку, коли рідина накопичувалась повільно.

При гострому перикардиті можуть виникати болі в грудній клітці та шум тертя перикарда, інколи відзначають появу задишки.

Для діагностики перикардиту проводять кардіографію та рентгенограму органів грудної клітки. При гострому перикардиті зміни на ЕКГ проходять 4 стадії (рис. 1.6), хоча деякі з них інколи можуть бути відсутні:

- Стадія 1: дифузійна елевація сегмента ST та депресія сегмента PR. Зміни зберігаються від декількох годин до декількох днів.
- Стадія 2: Елевація сегмента ST повернення до ізолінії.
- Стадія 3: Інверсія зубця T. Зберігається від декількох днів до декількох тижнів, а то й місяців.
- Стадія 4: Нормалізація ЕКГ.

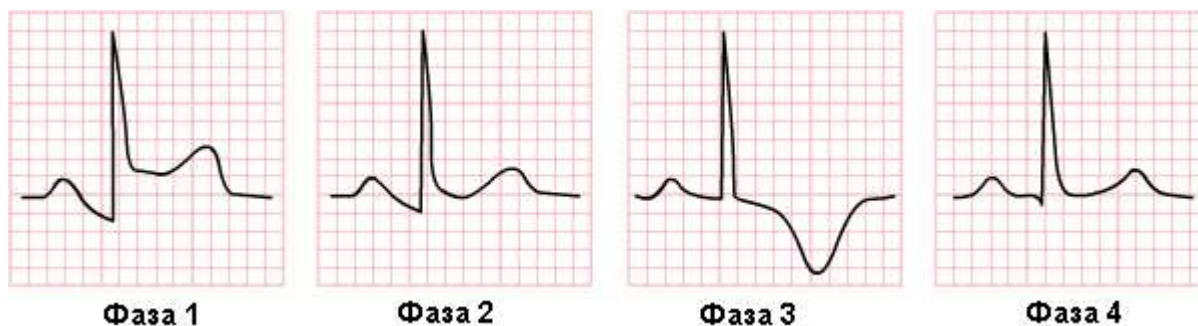


Рисунок 1.6 – Схематичне зображення змін на ЕКГ при різних фазах перикардиту[24]

Рентгенограма грудної клітки дозволяє відстежити накопичення рідини в об'ємі більше 250 мл, як розширення тіні серця, що нагадує трапецію.

Ехокардіографія виконується з метою виявлення випоту, порушення серцевого наповнення та аномалії руху стінок. В клінічному аналізі крові може бути виявлено лейкоцитоз та підвищення ШОЕ, але ці ознаки не є специфічними.[25]

Лікування перикардиту залежить від причини запалення серцевої сумки. Запалення серцевої сумки, причиною якого є вірусна етіологія, лікується за допомогою протизапальних та знеболювальних медикаментів. У випадку бактеріального перикардиту додатково назначають антибіотики. При запаленнях, що викликані реакцією імунітету, назначають кортизон.

При випоті в перикард, або його тампонаді необхідно як можна швидше відкачати рідину, що можна зробити при пункції порожнини перикарду. При хронічному перикардиті або рубцюванні може бути застосовано хірургічне лікування, що включає в себе часткове або повне видалення серцевої сумки. [26]

## 1.4 Методи діагностики вірусних захворювань серцево-судинної системи

### 1.4.1 Електрокардіографія, як найшвидший метод виявлення змін в роботі серця

Електрокардіографія – метод реєстрації електричних потенціалів серця що дозволяє детально охарактеризувати порушення провідності, визначити локалізацію вогнищ запалень, встановити ознаки перезавантаження та гіпертрофії камер серця, проводити моніторинг захворювань та оцінити ефективність лікування. [27]

Стандартна електрокардіограма представляє собою 12-векторне відображення електричної активності серця, як відображення різниці електричних потенціалів між додатними та від'ємними електродами, що розміщені на кінцівках та грудній клітці.

Датчики, що прикріплені на шкіру, використовують для знаходження електричних сигналів, що виробляються серцем кожен раз, коли воно б'ється. ЕКГ часто використовують разом з іншими тестами, для того, щоб допомогти діагностувати та контролювати стани, які можуть негативно впливати на серце. Її можна використовувати для дослідження симптомів, що свідчать про можливі проблеми з серцем, таких як біль в грудях, пришвидшене серцебиття, запаморочення та задишка.

ЕКГ може допомогти виявити:

- Аритмії – коли серце б'ється надто повільно, швидко або нерегулярно.
- Ішемічну хворобу серця – коли кровопостачання серця блокується або переривається в зв'язку з накопичення жирних речовин.
- Серцеві приступи – коли притік крові до серця раптово блокується.
- Кардіоміопатію – стінки серця потовщуються або збільшуються. [28]

Під час проведення дослідження пацієнту необхідно нерухомо лежати на столі, поки апарат записує електричну активність серця та записує інформацію у вигляді кривої. [29]

Якщо симптоми мають тенденцію то з'являтися, то зникати, то вони можуть не зареєструватися під час стандартного запису ЕКГ. В цьому випадку може бути рекомендовано дистанційний або постійний моніторинг. Це може бути зроблено різними методами:

- Холтерівське моніторування: невеликий портативний пристрій, який записує неперервну ЕКГ, зазвичай в період 24-48 годин.
- Моніторинг подій: Портативний пристрій, схожий на монітор Холтера, але запис проводиться тільки в певний час по декілька хвилин за раз. Даний апарат можна носити довше, ніж монітор Холтера, зазвичай, 30 днів. Кнопку на ньому можна натискати, коли пацієнт відчуває певні симптоми, і тоді відбувається запис. Деякі нові пристрої автоматично починають запис при виявленні ненормального ритму. [30]

Перша структура, яка деполяризується під час нормального синусового ритму – це праве передсердя, за яким слідує ліве передсердя. Таким чином, перший електричний сигнал на звичайній ЕКГ бере початок від передсердя, і є відомим як Р хвиля. Хоча, в більшості відведень на ЕКГ присутній тільки один зубець Р, але насправді, зубець Р представляє собою суму електричних сигналів від двох передсердь, які накладаються один на одного.

Потім відбувається коротка фізіологічна затримка, оскільки атріовентрикулярний (АВ) вузол сповільнює електричну деполяризацію, перш ніж вона перейде в шлуночки. Ця затримка відповідає за інтервал PR, короткий період, коли на ЕКГ не спостерігається жодної електричної активності, він представлений прямою горизонтальною або «ізоелектричною» лінією.

Деполяризація шлуночків призводить до більшої частини ЕКГ сигналу (із-за великої м'язової маси в шлуночках), і це відомо як комплекс QRS.

- Зубець Q – це перше початкове відхилення вниз або «від'ємне» відхилення.



- Потім зубець R являє собою наступне відхилення вгору (за умови, що він перетинає ізoeлектричну лінію та стає «додатнім»).
- Після чого хвиля S – є відхиленням вниз, за умови перетину ізoeлектричної лінії, стає на короткий час від'ємною перед поверненням до ізoeлектричної базової лінії.

У випадку шлуночків також присутній електричний сигнал, що відображає реполяризацію міокарду. Це представлено сегментом ST та зубцем T.

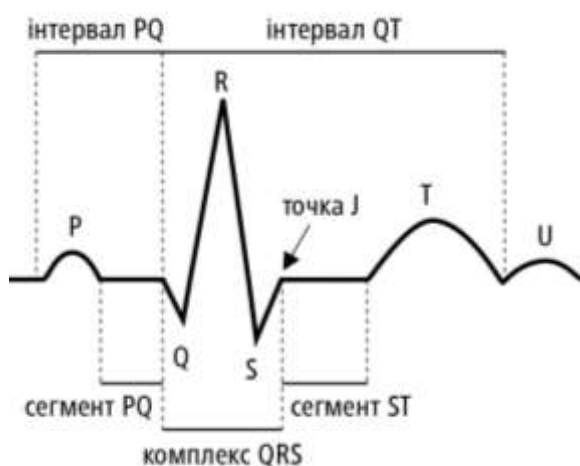


Рисунок 1.7 – Схематичне зображення загального вигляд одного кардіоциклу в нормі [31]

Запис ЕКГ (рис. 1.7) дозволяє виміряти час, що необхідний для різних фаз електричної деполяризації, зазвичай в мілісекундах. Для таких «інтервалів» існує загальноприйнятий нормальний діапазон:

- Інтервал PR – вимірюється від початку зубця P до першого відхилення комплексу QRS. Нормальний діапазон 120 – 200 мс.
- Тривалість QRS – вимірюється від першого відхилення комплексу QRS до кінця цього комплексу по ізoeлектричній лінії. Нормальний діапазон до 120 мс.
- Інтервал QT – вимірюється від першого відхилення комплексу QRS до кінця зубця T на ізoeлектричній лінії. Нормальний діапазон до 440

мс (хоча це залежить від частоти пульсу та може бути набагато більший у жінок).[32]

#### 1.4.2 Рентгенографія та рентгенівська комп'ютерна томографія

Рентгенографія – це метод реєстрації будь-якого тривимірного об'єкта на двовимірну площину (плівка, матриця детекторів). Рентгенографію грудної клітки проводять за наявності у людини наступних симптомів: задишка, тривалий кашель, біль в грудях або травма грудної клітки. По отриманому результату дослідження можна визначити чи присутні інфекції грудної клітки, серцева недостатність та чи є повітря або рідина навколо легень.

Рентген грудної клітки дозволяє перевірити положення дротів, відведень та трубок після операції на серці. [33]

При будь-якій підозрі на серцеве захворювання, призначають проведення рентгену грудної клітки спереду та збоку. Після отримання рентгенівського зображення можна оцінити форму та розміри серця, а також обриси крупних кровоносних судин в легенях. Ненормальна форма або розміри серця, а також аномалії, такі як відкладення кальцію в кровоносних судинах, легко помітні.

Рентген грудної клітки (рис. 1.8) також може демонструвати стан легень, особливо, чи не є кровоносні судини в них аномальними, та свідчити про наявність в легенях чи навколо них рідини.

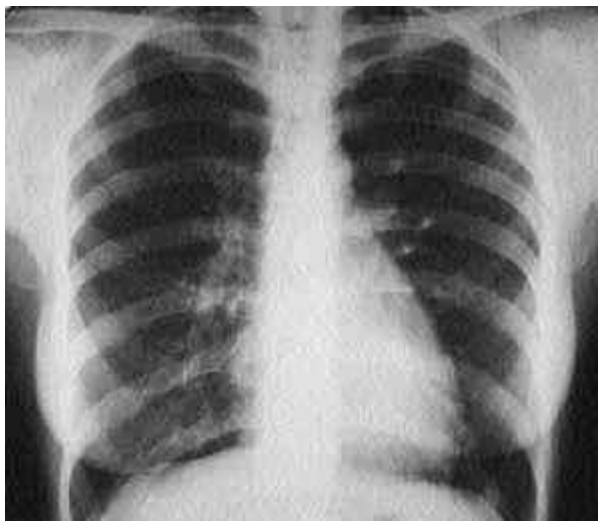


Рисунок 1.8 – Приклад рентгенограми грудної клітки [34]

Рентген дозволяє виявити збільшення серця, яке часто виникає в зв'язку з серцевою недостатністю або проблемами з клапаном серця. Він, інколи, може допомогти при діагностиці конструктивного перикардиту, виявляючи відкладення кальцію в мішечку, який оточує серце (перикард).

Зовнішній вигляд кровоносних судин в легенях часто є більш корисним для постановки діагнозу, ніж зовнішній вигляд самого серця. Наприклад, збільшення легеневої артерії (артерій, по яких кров від серця поступає до легень) та звуження артерій в легеневій тканині свідчить про високий кров'яний тиск в легеневих артеріях, що в свою чергу призводить до потовщення правого шлуночка. [35]

Принцип рентгенографії простий: від джерела виходить короткохвильове випромінювання, яке проходячи крізь тіло пацієнта, стає слабшим, і утворює знімок на рентгенівській плівці. Результатом є рентгенограма. Тканини з малою щільністю, такі як шкіра, м'язи та жирова оболонка, поглинають меншу кількість випромінювання і тому на плівці виглядають більш темними. А більш щільні тканини (кістки), навпаки, поглинають більшу кількість випромінювання, і виглядають на плівці, більш світлими, інколи навіть білими. Рентгенографія за допомогою рентгенівських променів дозволяє отримати знімки різних ділянок тіла та тканин. [36]

Перевагами рентгенографії є висока просторова роздільна здатність. По цьому показнику з нею не може зрівнятися жоден метод візуалізації. Дози іонізуючого випромінювання нижче, чим при рентгеноскопії та рентгенівській комп'ютерній томографії. Рентгенографію можна проводити як в спеціально облаштованому кабінеті, так і в операційних, маніпуляційних приміщеннях, та навіть у палаті. [37]

Рентгенівська комп'ютерна томографія (КТ) дає можливість розглядати людське тіло в поперечній площині. Під час проведення КТ тіло пацієнта не тільки просвічується в одному напрямку, але й повністю зондуємо його за допомогою рентгенівських трубок, що обертаються, «пошарово» у всіх напрямках. Дослідження відбувається, поки пацієнта переміщають через круглий отвір томографа.

В кінці проводиться обробка файлів з тривимірних зображень, які в достатній кількості дозволяють відтворити знімки тіла необхідною товщиною в будь-якій площині розрізу на комп'ютері. КТ дозволяє завчасно виявити навіть незначні зміни розмірів та деформації органів і таким чином представляє точні дані о вигляді та ступені поширення захворювань. [38]

Кардіо-КТ дозволяють швидко та точно отримати відповіді на складні діагностичні задачі. До них відносять морфологічні заключення про стан серцевого м'язу, порожнини серця та серцевих клапанів. Першочерговим при проведенні такої процедури є якісна та кількісна оцінка стану серцевого м'язу, що на вже на початковій стадії в високою ймовірністю дозволяє розпізнати звуження або наявність аномалій коронарних артерій серця.



Рисунок 1.9 – Зображення серця людини, отримане методом комп'ютерної томографії [39]

Проведення КТ серця (рис. 1.9) може бути доцільним для пацієнтів з атиповими симптомами коронарної недостатності, що виражаються, зазвичай, болем у грудях, що нагадує стискання грудної клітки або появу задишки при навантаженнях. Також, комп'ютерна томографія, дозволяє на доволі ранній стадії виявити атеросклеротичні зміни, саме звуження (стенози) коронарних артерій, це можна зробити задовго до того, як вони можуть бути визнані такими на основі гемодинамічних показників. [40]

В основі методу лежить дія рентгенівських променів, апарат обертається навколо людини та робить декілька знімків, які потім обробляють на комп'ютері та розшифровуються лікарем. Дослідження серця та коронарних артерій слід проводити на томографі з не менше ніж 64 спіралями. [41]

Під час дослідження пацієнт лягає на спеціальний стіл, який буде рухатися по напрямку до рамки томографі, що називається рамою Гентрі. Вона містить рентгенівську трубку з якої випускається випромінювання та детектори, які сприймають ослаблене, після проходження через тіло пацієнта, випромінювання. Як і на рентгенограмі, ті ділянки, що значною мірою ослабились будуть світлими, а ті, що поглинули мало випромінювання – темними. [42]

### 1.4.3 Ехокардіографія, як метод виявлення серцево-судинних захворювань

Ехокардіограма – це дослідження в якому використовують високочастотні звукові хвилі (ультразвук), для того, щоб зробити знімки серця. При проведенні дослідження використовують звукові хвилі для створення зображення камер, клапанів, стінок та кровоносних судин (аорти, артерій, вен) серця. Датчик генерує звукові хвилі, які відбиваються від серця та як «ехо» повертаються назад. Ці хвилі перетворюються в зображення, які можна переглядати на моніторі.

Це дослідження дає змогу визначити:

- Розміри та форму серця, а також розміри, товщину та рух його стінок;
- Як рухається серце;
- Коректність роботи серцевих клапанів;
- Чи не повертається кров назад через клапани;
- Звуження серцевих клапанів;
- Наявність навколо серцевих клапанів пухлини чи інфекційного наросту;
- Наявність проблем з зовнішньою оболонкою серця (перикард);
- Проблеми з крупними кровоносними судинами, які входять та відходять від серця;
- Наявність згустків крові в камерах серця;
- Наявність аномальних отворів між камерами серця.[43]

Ехокардіографія також може визначати ділянки серцевого м'язу, які погано скорочуються в зв'язку з поганим кровопостачанням або травмами. Лікарі можуть порадишити виконати ехокардіографію, якщо є ознаки або симптоми серцевих захворювань. Наприклад, задишка та набряки в ногах – можливі ознаки серцевої недостатності. Серцева недостатність – це стан, при якому серце не може перекачувати кров, що насичена киснем, для задоволення потреб організму. Ехокардіографія може показати, наскільки добре серце перекачує кров.

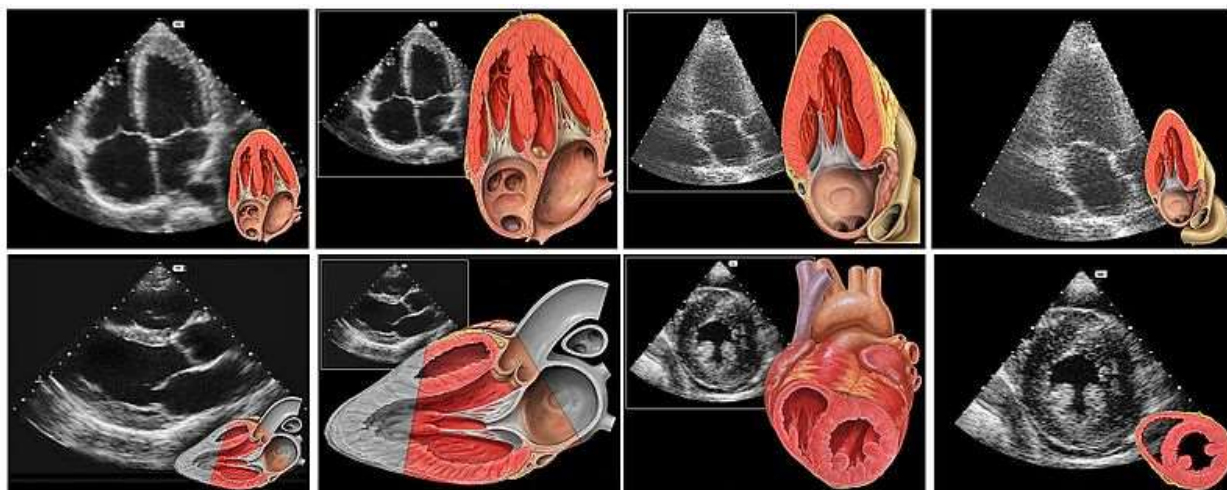


Рисунок 1.10 – Зображення отримані при проведенні ехокардіографії серця [44]

Дослідження може допомогти визначити причину аномальних серцевих тонів, такі як шуми серця – додаткові або незвичайні звуки, які можна почути під час серцебиття. Якщо при проведенні ехокардіографії були виявлені порушення, то це може свідчити про проблеми з серцем (рис. 1.10).

- Розміри серця. Збільшення серця може бути наслідком високого кров'яного тиску, негерметичності серцевих клапанів або серцевої недостатності. Ехо також може виявити потовщення шлуночків, що може бути пов'язано з високим кров'яним тиском, захворюваннями серцевого клапану або вродженими пороками серця.
- Слабкі серцеві м'язи, які погано перекачують кров. Після перенесеного серцевого нападу можуть виникати слабкі ділянки серцевого м'язу. Ослаблення також може означати, що ця область не достатньо кровопостачається, що є ознакою ішемічної хвороби серця.
- Проблеми з серцевим клапаном. Ехокардіографія може показати, як відкриваються і закриваються серцеві клапани, та чи немає в їх роботі проблем.
- Проблеми зі структурою серця. Ехо може виявити вроджені вади серця, наприклад, отвори в серці.

- Згустки крові або пухлини. Якщо в людини був інсульт, можливо, буде необхідним проведення ехокардіографії для перевірки наявності згустків крові або пухлин, які могли стати наслідком інсульту.

При проведенні деяких типів ехокардіографії лікар може ввести фізіологічний розчин або спеціальний барвник в одну з вен. Рідина зробить серце виразнішим на зображеннях.

До грудної клітки прикріплюють електроди для проведення ЕКГ. Лікар наносить гель на досліджувану ділянку, який допомагає звуковим хвилям досягати серця. По грудній клітці переміщують датчик, який випромінює в середину організму ультразвукові хвилі, після чого приймає ті, що відбиваються від серця. Комп'ютер перетворює ехо звукових хвиль в зображення серця на екрані. Вибірково можуть робитися знімки певних частин серця. Структури серця будуть відображатися на екрані білим кольором, а рідина чи кров – чорним.

Під час ехо-дослідження часто використовується доплерівський ультразвук. Доплерографія – це спеціальне ультразвукове дослідження, яке показує, як кров тече по кровоносним судинам, а саме, з якою швидкістю та в яких напрямках. Швидкість та напрям відображаються у вигляді руху різних кольорів на чорно-білих зображеннях. [45]

#### 1.4.4 Сцинтиграфія, як метод неінвазивного дослідження серця

Сцинтиграфія – діагностика, при якій за допомогою радіоізотопів створюється двовимірне зображення, так звана сцинтиграма джерела випромінювання тіла. Також вона дає інформацію про метаболічну активність досліджуваної ділянки тіла. Сцинтиграфія відноситься до ядерної медицини, оскільки радіофармпрепарат вводять в тіло пацієнта і в досліджуваний орган. Цей метод використовується для локалізації запалень, пухлин, а також для отримання інформації про функції певного органу.



Сцинтиграфія – це тільки діагностичний метод і він не може використовуватися для терапевтичного лікування. На відміну від звичайних радіоактивних досліджень (МРТ, КТ, рентгенографія) він показує функцію органу, а не його морфологію. Сцинтиграфія міокарду дає інформацію про стан кровотоку, життєздатність та функції серцевого м'язу.

Радіофармпрепарат вводять перорально, в кровотік або вдихають у вигляді газу. Радіоактивно мічений матеріал накопичується в органі або тканині-мішені. Він приймає участь в метаболізмі, не впливаючи на нього та не маніпулюючи ним. Радіоактивний індикатор випускає гамма-промені. Спеціальна гамма-камера за допомогою комп'ютера створює зображення органу. Коли камера реєструє радіоактивну енергію, зображення дає інформацію про структуру досліджуваного органу.

Для виявлення будь-яких відхилень, необхідно оцінити метаболізм, який може проходити швидше або повільніше, ніж в здоровій тканині. Для візуалізації цього процесу, більша або менша кількість радіоактивного матеріалу відображається на сцинтиграмі більш яскраво або темніше. [46]

При виконанні радіонуклідної сцинтиграфії в вену вводять невелику кількість радіоактивної речовини (радionукліду), який називають ізотопом. Доза радіації, яка пацієнт отримує від радіоізотопів, доволі незначна. Ізотоп випускає гама-промені, які виявляються за допомогою гама-камери.

Радіонуклідна сцинтиграфія використовується для оцінки покращення кровопостачання серцевого м'язу після операції шунтування або аналогічних процедур. В залежності від захворювання, яке підозрюється у пацієнта використовують різні ізотопи.

Для оцінки кровопостачання використовують Технецій-99m або Талій-201. Знімки виконують після проб з фізичним навантаженням. Кількість ізотопу, що поглинається клітинами серцевого м'язу, залежить від кровотоку. На піку навантаження ділянка серцевого м'язу з недостатнім кровопостачанням буде поглинати менше ізотопу. При цьому буде отримуватися менш яскраве зображення, чим для сусідніх ділянок з нормальним кровопостачанням. Для

пацієнтів, які не здатні виконати відповідні навантаження, для моделювання впливу тренування на кровотік використовують внутрішньовенне введення препаратів (аденозин).

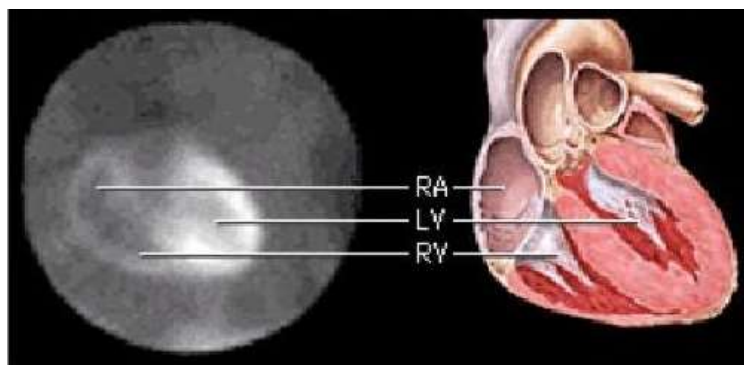


Рисунок 1.11 – Сцитниграма серця людини [47]

Після декількох годин відпочинку виконується друге сканування, та отримане зображення порівнюють з даними, які отримані під час фізичного навантаження. В результаті можна відділити ділянки з оборотною недостатністю кровопостачання (як правило, викликана звуженням коронарних артерій) від ділянок з необоротними порушеннями (зазвичай, рубці, що є результатом перенесеного інфаркту міокарду). [48]

Сцинтиграфія міокарду – це безпечна та безболісна процедура. З появою нових технологій та сучасної апаратури з'явилась можливість знижувати шкідливий вплив радіоактивного випромінювання. Для діагностики використовують маленькі дози речовини з радіоактивними ізотопами, які достатньо швидко виводяться з організму. Можливі реакції на радіонукліди у вигляді алергії, коливання тиску. Побічні ефекти можуть виникати після прийому ліків, за допомогою яких створюється штучне фізичне навантаження.[49]

#### 1.4.5 Біопсія, як метод дослідження серцевого м'язу

Біопсія – це медична процедура, при якій береться невеликий шматочок тканини, для його подальшого дослідження під мікроскопом. Зразок можна взяти практично з будь-якої частини тіла, включаючи шкіру, шлунок, нирки, печінку та легені. Термін біопсія часто використовується для позначення, як процесу взяття зразку, так і відповідно самого зразку.

Біопсію можна використовувати для дослідження причин симптомів людини або діагностики ряду різних станів здоров'я. Якщо захворювання уже було діагностовано, можна використовувати біопсію, для того, щоб визначити наскільки воно є серйозним та стадію його перебігу.

Типи біопсії включають:

- Зішкріб клітин – видалення клітин з поверхневого шару тканини;
- Перфорована біопсія – для діагностики шкірних захворювань за допомогою спеціального інструменту для пробивання невеликого отвору в шкірі і подальшого отримання зразку;
- Голкова біопсія – спеціальна порожнинна голка, що керується ультразвуком або комп'ютерною томографією, використовується для отримання тканин з органу, або підшкірних тканин.
- Ендоскопічна біопсія – ендоскоп (трубка з камерою на кінці) використовується для видалення тканин, наприклад, із шлунку під час ендоскопії;
- Ексцизійна біопсія – хірургічне втручання для видалення великого фрагменту тканини.
- Аспірація тонкою голкою – використання голки та шприца для отримання зразка клітин. [50]

Біопсія серця, також відома, як біопсія міокарду – це процедура, при якій лікар бере декілька невеликих зразків тканини серцевого м'язу для дослідження. Вона дозволяє діагностувати:

- Відторгнення після трансплантації серця – викликає ураження серцевої тканини;
- Кардіоміопатію – ослаблення серцевого м'язу;
- Міокардит – запалення серцевого м'язу;
- Серцевий амілоїдоз – аномальна кількість білку (амілоїду) в серцевій тканині, який заважає серцю працювати належним чином. [51]

Біопсія міокарду проводиться через катетер, який введено в серце. На тілі пацієнта виконується хірургічний розріз, на руці, шії чи паху. Лікар вводить тонку трубку (катетер) у вену чи артерію, це залежить від того, буде тканина братися з правої чи лівої сторони серця. Частіше за все катетер вводиться через вену на шії, а потім обережно вводиться в серце (рис. 1.12).

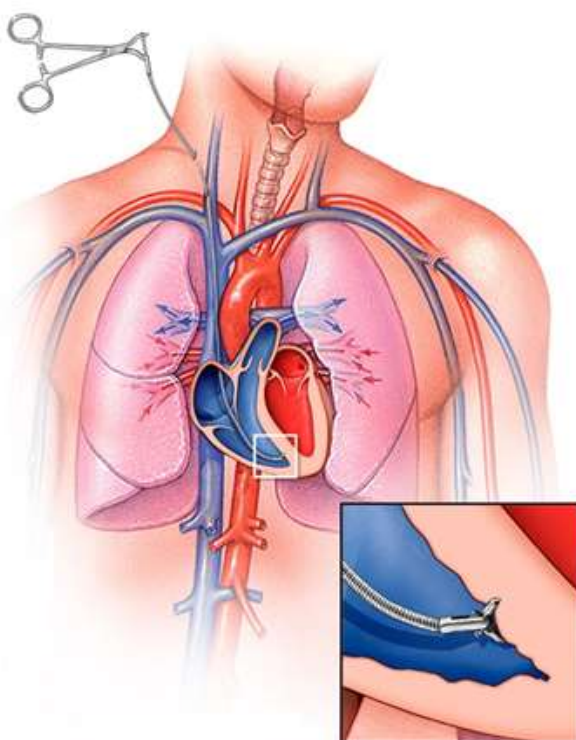


Рисунок 1.12 – Схематичне зображення проведення процедури біопсії серця [52]

Лікарі використовують рентгеноскопію або ехокардіографію, для того, щоб направити катетер в потрібну область. Як тільки він розташується в правильному положенні, спеціальний пристрій з маленькими захватами на кінці буде використаний для видалення невеликих шматочків тканини серцевого м'язу, розміром від 2 до 3 мм<sup>2</sup>. Відібрані зразки будуть досліджуватися під мікроскопом.[53]

## Висновки до розділу 1

За статистикою ВООЗ найбільший відсоток всіх хвороб наслідки яких є летальними для людини – це проблеми з серцево-судинною системою. При цьому значно страждає не тільки фізичний стан людини, але й моральна та емоційна складові самопочуття. Дуже значну кількість саме інфекційних хвороб серця складно діагностувати, оскільки вони не мають певних яскраво виражених симптомів, які б давали змогу відразу поставити точний діагноз. Як наслідок, необхідно проводити повне дослідження з використанням відомих методів, які описані в розділі. Це дозволить більш точно оцінити стан серця, наявність певного захворювання та спрогнозувати можливі ускладнення.

## 2 ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КАРДІОМІОЦИТІВ ЗА СТАНДАРТНИХ УМОВ ТА ПІД ВПЛИВОМ ІНФЕКЦІЙ

### 2.1 Будова та властивості серцевого м'язу

Тканини серцевого м'язу – це один з трьох типів м'язових тканин в тілі людини. Два інші типи – це скелетна м'язова тканина та гладка м'язова тканина. Тканини серцевого м'язу знаходяться тільки в серці, де виконують скоординовані рухи, які дозволяють серцю перекачувати кров через систему кровообігу.

Тканини серцевого м'язу підтримують роботу серця за рахунок мимовільних рухів. Це одна з особливостей, яка відрізняє їх від тканин скелетних м'язів, яку можна контролювати.

Це відбувається через спеціалізовані клітини, які мають назву пейсмекери. Вони контролюють скорочення серця. Нервова система посилає сигнали до клітин серця, які сприяють до прискорення або уповільнення серцевого ритму. Ці клітини пов'язані з іншими клітинами серцевого м'язу, що дозволяє їм передавати сигнали. Що і призводить до хвилі скорочень серцевого м'язу, яка створює серцебиття. [54]

Подібно скелетним м'язам, серцевий м'яз має поперечно-смугасту форму та організований в саркомери, що володіють тією ж смугастою організацією, що й скелетні м'язи (рис. 2.1). Однак волокна серцевого м'язу є коротшими за волокна скелетних м'язів та зазвичай містять тільки одне ядро, яке знаходиться в центральній області клітини. Волокна серцевого м'язу містять багато мітохондрій та міоглобіну, оскільки АТФ виробляється в основному в результаті аеробного метаболізму.

Клітини серцевих м'язових волокон також сильно розгалужені та на кінцях з'єднані одне з одним вставними дисками, це дозволяє клітинам скорочуватися хвилеподібно, так, що серце може працювати як насос.[55]

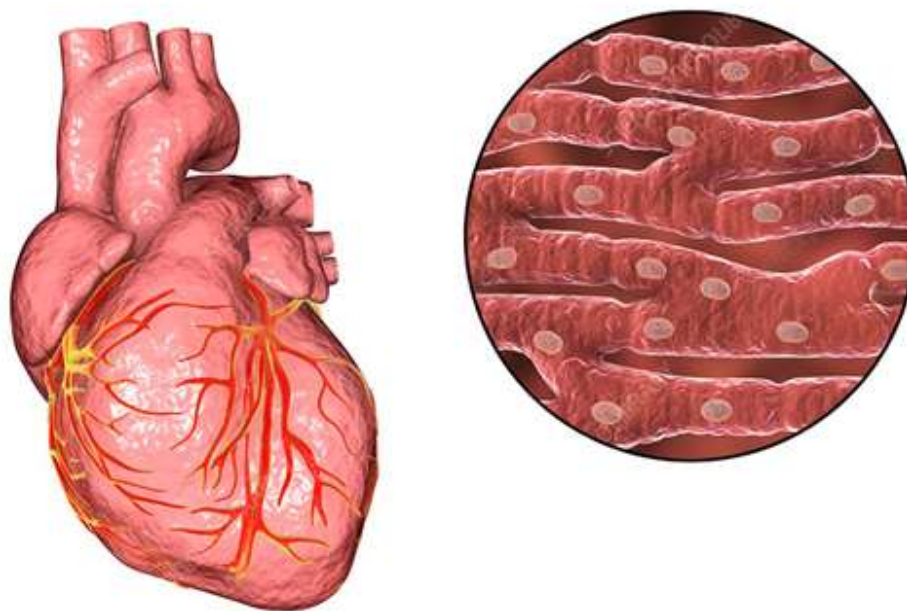


Рисунок 2.1 – Зображення серця та серцевого м'язу [56]

Складовими серцевого м'язу (рис. 2.2) є:

- Вставні диски – невеликі з'єднання, які з'єднують клітини серцевого м'язу (кардіоміоцити) одне з одним.
- Щілинні з'єднання – є частиною вставних дисків. Коли одна клітина серцевого м'язу стимулюється до скорочення, щілинне з'єднання передає стимуляцію наступній клітині серця. Це дозволяє м'язу координовано скорочуватися.
- Десмосоми – подібно щілинним з'єднанням, вони також знаходяться всередині вставних дисків. Вони допомагають утримувати волокна серцевого м'язу разом під час скорочення.
- Ядро – це «центр керування» клітиною. Воно містить весь генетичний матеріал клітини. В той час, як клітини скелетних м'язів можуть мати декілька ядер, клітини серцевого м'язу зазвичай мають тільки одне ядро. [54]

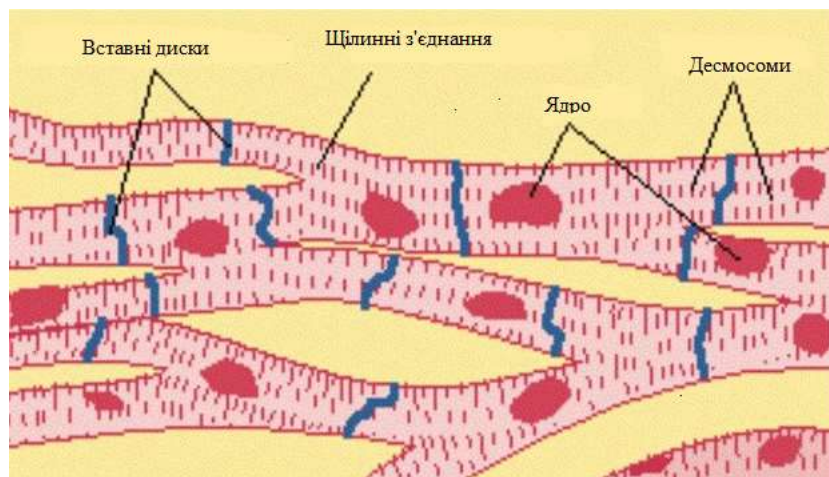


Рисунок 2.2 – Схематичне зображення складових серцевого м'язу [57]

Щілинні з'єднання дозволяють сформувати канал між сусідніми волокнами серцевого м'язу, який дозволяє деполяризаційному струму, що виробляється катіонами, протікати від однієї клітини серцевого м'язу до іншої. Це з'єднання називають електричним зв'язком, і в серцевому м'язі воно забезпечує швидку передачу потенціалів дії. Ця мережа електрично зв'язаних клітин створює функціональну одиницю скорочення, що називається синцитієм.

Скорочення серця (серцебиття) контролюється спеціалізованими клітинами серцевого м'язу, які називаються кардіостимуляторами. Вони безпосередньо контролюють частоту серцевих скорочень. Хоча серцевий м'яз неможливо свідомо контролювати, та клітини водія ритму реагують на сигнали вегетативної нервової системи (ВНС). Клітини водія ритму також можуть реагувати на різні гормони, які модулюють частоту серцевих скорочень, для контролю кров'яного тиску. [55]

Швидкість, з якою скорочується серце, а також синхронізація передсердь та шлуночків, необхідна для ефективного перекачування крові, залежать від електричних властивостей серцевого м'язу та від передачі електричної інформації від однієї області серця до іншої. [58]

Функціональним елементом серця є м'язове волокно – ланцюг з кардіоміоцитів, з'єднаних одне з одним та об'єднаних в загальну саркоплазматичну оболонку. Існує 2 типи волокон, що розрізняються між собою по морфологічним ознакам та функціональним властивостям:



1. Волокна робочого (скоротливого) міокарду передсердь та шлуночків, що забезпечують насосну функцію серця;

2. Клітини водія ритму (пейсмекера) та волокна провідної системи, що відповідають за генерацію ритму збудження та проведення його до клітин робочого міокарду.

Автоматизм серця – це здатність серця самовільно збуджуватися під впливом сигналів, що виробляються в ньому самому, без дії зовнішніх подразників. Здатність серця до автоматизму була доведена в експерименті на ізольованому серці, яке після його видалення з організму продовжувало скорочуватися. Мірою автоматизму є частота виникнення збуджень в його осередку.

Періодичність роботи серця пов'язана з ритмічним виникненням в ньому збуджень та поширення його до кардіоміоцитів для їх скорочення. [59]

Фізіологічні властивості серцевого м'язу є наступними:

- Збудливість – властивість м'язових клітин відповідати на надходження потенціалу дії (ПД) з провідної системи, інших клітин збудженням (генерацією ПД клітинами провідної системи серця, скоротливими міоцитами з їх подальшим скороченням).

- Провідність – властивість клітин провідної системи серця та скоротливих кардіоміоцитів проводити ПД. На відміну від скелетних м'язів, в серці збудження може передаватися з одного скоротливого міоциту на інший. Це обумовлено наявністю між ними вставних дисків з каналами щільних контактів – нексусами, що об'єднують міокард в функціональний синцитій. Завдяки цьому скорочення серця підкоряється закону «все або нічого».

- Скоротливість – властивість типових кардіоміоцитів скорочуватися слідом за збудженням.

- Автоматія - властивість клітин водія ритму спонтанно, без впливів зовнішніх стимулів генерувати ПД. [60]

М'язи серця інervуються в основному двома нервами, акселераційним нервом та блукаючим, які забезпечують симпатичну та парасимпатичну стимуляції вегетативною нервовою системи відповідно. Внутрішні ганглії міокарда, що присутні в епікарді, який отримує сигнали від постгангліонарних симпатичних зв'язків, що відходять від акселераційного нерву та прегангліонарних парасимпатичних зв'язків блукаючого нерву.

Більшість постгангліонарних симпатичних зв'язків синапсує безпосередньо з клітинами серцевого м'язу, тим само вивільняючи норадреналін в якості основного нейромедіатора. Зв'язуючись, норадреналін стимулює бета-аденорецептори, збільшуючи скоротність міокарду за рахунок збільшення притоку кальцію. Прегангліонарні парасимпатичні волокна синапсують спочатку з внутрішніми епікардіальними гангліями, а потім з постгангліонарними нейронами та безпосередньо з міокардом. Ацетілхолін є основним нейромедіатором парасимпатичних сигналів міокарду, який впливає на рецептори кардіоміоцитів.[61]

## 2.2 Кардіоміоцити: їх структура та функціональні властивості

Серце – це перший сформований орган плоду, що розвивається. Під час внутрішньоутробного та постнатального розвитку кардіоміоцити стають остаточно диференційованими м'язовими клітинами, які з'єднуються між собою щільними контактами, забезпечуючи узгоджену скоротливу активність. Цикл скорочення-релаксації кардіоміоцитів керується циклічним збільшенням та зменшенням внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$ , що ініціюється деполяризацією сарколеми та підтримується вивільненням та повторним захопленням  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматичним ретикуломом. При стресі кардіоміоцити піддаються гіпертрофічному росту та апоптотичним відповідям *in vivo*, а також в моделях клітинних культур. Такі зміни в довготривалій перспективі призводять до серцевої недостатності.

Кардіоміоцити – це клітини, які відповідають за створення скоротливої сили в непошкодженому серці. Спеціалізовані кардіоміоцити створюють провідну систему, що відповідає за контроль ритмічних скорочень. Вони можуть збільшуватися (гіпертрофуються) у відповідь на хронічну потребу у збільшенні скоротливої сили, але нездатність задовольнити цю потребу призводить до недостатнього серцевого викиду, який необхідний для всього організму, тобто це призводить до появи серцевої недостатності. [62]

Упродовж кількох десятиліть кардіоміоцити вважалися клітинами, які після переходу в стан спокою назавжди втрачали можливість відтворювати та генерувати клітини з ідентичними властивостями. Уявлення про те, що міоцити не можуть ділитися, виникло у зв'язку із складною ідентифікацією міотичних ядер та через дуже низький рівень синтезу ДНК, який вимірюється включенням тимідину.

Через відсутність реплікації ДНК та нездатність розпізнавати міотичні клітини було зроблено висновок, що оновлення міоцитів відсутнє у дорослому серці. Була введена догма, що дорослі кардіоміоцити – це термінально диференційовані клітини, які необоротно виводяться з клітинного циклу. Ці клітини не можуть розмножуватися, але можуть виконувати свої фізіологічні функції, витримати клітинну гіпертрофію та в кінцевому результаті гинути в результаті апоптозу або некрозу.

Згідно традиційним представленням, вік міоцитів відповідає віку органу та організму. Всі кардіоміоцити мають старіти з однаковою швидкістю, і в будь-який момент серце має складатися в основному з однорідної популяції клітин однакового віку. В зв'язку з цим принцип клітинного старіння ніколи не застосовувався до серця. Цей процес відображає тісний взаємозв'язок між числом клітинних поділів, скороченням теломери, окислювальним стресом та реплікативним старінням *in vivo*. Мітотичний поділ регулює тривалість життя клітин, яка не залежить від віку та тривалості життя органу та організму. [63]

Кардіоміоцити тісно пов'язані між собою та утворюють функціональні волокна, шари яких оточують камери серця по спіралі. Між кардіоміоцитами розташовуються прошарки пухкої з'єднувальної тканини, судини та нерви.

Розрізняють три типи кардіоміоцитів:

- Скоротливі або робочі серцеві міоцити;
- Провідні або атипові серцеві міоцити, які входять до складу провідної системи серця;
- Секреторні або ендокринні кардіоміоцити.

Скоротливі кардіоміоцити утворюють основну частину міокарду. Вони містять 1-2 ядра в центральній частині клітини, а міофібрили розташовуються по периферії. Місця з'єднання кардіоміоцитів називають виставними дисками, в них знаходяться щілинні з'єднання (нексуси) та десмосоми. Форма клітин в шлуночках – циліндрична, а в передсердях – неправильна. Кардіоміоцити покриті сарколемою, що складається з базальної мембрани, в яку вплітаються тонкі колагенові і еластичні волокна, що утворюють «зовнішній скелет» кардіоміоцитів – ендозимій. Базальна мембрана кардіоміоцитів містить велику кількість глікопротеїнів, які мають змогу зв'язувати  $\text{Ca}^{2+}$ . Вона приймає участь у перерозподілі іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в циклі скорочення – розслаблення.

На відміну від шлуночкових кардіоміоцитів передсердні міоцити частіше мають відростчасту форму та менші розміри. В міоцитах передсердь менше мітохондрій, міофібрил, саркоплазматичної сітки, а також слабо розвинута Т-система каналців. В тих передсердних міоцитах, де немає Т-системи, на периферії клітин, під сарколемою, розташовуються багаточисленні піноцитозні бульбашки. Вважають, що ці бульбашки є функціональними аналогами Т-каналців.

Між кардіоміоцитами знаходиться інтерстиціальна з'єднувальна тканина, що містить велику кількість кровоносних та лімфатичних капілярів. Кожен міоцит контактує з 2-3 капілярами.

Секреторні кардіоміоцити зустрічаються переважно в правому передсерді і у вушках серця. В цитоплазмі клітин розташовуються гранули, які містять пептидний гормон – передсердний натрійуретичний фактор (ПНФ). При розтягненні передсердь секрет поступає у кров і діє на збиральні трубочки нирок, клітини в зоні наднирників, яку приймають участь в регуляції об'єму позаклітинного рідини і рівня артеріального тиску. ПНФ викликає стимуляцію діурезу та натріурезу (в

нирках), розширення судин, пригнічення секреції кортизолу (в наднирниках), зниження артеріального тиску. Секреція ПНФ різко підсилена у хворих на гіпертонічну хворобу.

Провідні серцеві міоцити або атипові кардіоміоцити, забезпечують ритмічну координацію скорочень різних відділів серця, завдяки своїй здатності до генерації і швидкому проведенню електричних імпульсів. Сукупність атипових кардіоміоцитів формує так звану провідну систему серця.

В різних відділах серцево-судинної системи в різних співвідношеннях містяться три типи м'язових клітин.

Перший тип - це Р-клітини, або пейсмекерні клітини, - водії ритму. Вони світлі, мілкі і відросчаті. Ці клітини зустрічаються в синусному і передсердно-шлуночковому вузлах та в міжвузлових шляхах. Вони слугують головним джерелом електричних імпульсів серця і забезпечують ритмічне скорочення серця. Високий вміст вільного кальцію в цитоплазмі цих клітин при слабкому розвитку саркоплазматичної мережі забезпечує можливість клітин синусного вузла генерувати імпульси скорочення.

Другий тип провідних міоцитів – це перехідні клітини. Вони становлять основну частину провідної системи серця. Це тонкі, витягнуті клітини, що трапляються переважно у вузлах (на їх периферійній частині), але можуть проникати в прилеглі ділянки передсердь. Функціональне значення перехідних клітин полягає в передачі збудження від Р-клітин до клітин пучків Гіса і робочому міокарда.

Третій тип – це клітини Пуркін'є, які часто лежать пучками. Вони є світлішими і ширшими, ніж скорочувальні кардіоміоцити, але в їх складі мало міофібрил. Ці клітини переважають в пучках Гіса і його гілках. Від них збудження передається на скорочувальні кардіоміоцити міокардів шлуночків.

М'язові клітини провідної системи в стовбурі і в розгалуженнях ніжок стовбура провідної системи розташовуються невеликими пучками, вони оточені прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини. Ніжки пучка розгалужуються під ендокардом, а також в товщі міокарду шлуночків.

Клітини Пуркін'є – найбільш крупні не тільки в провідній системі, але й у всьому міокарді. В них багато глікогену, рідка мережа міофібрил, немає Т-трубочок. Клітини пов'язані між собою нексусами і десмосомами. [64]

Згідно недавніх досліджень, було виявлено, що регенерація клітин серцевого м'язу існує, вони оновлюються із значно низькою швидкістю протягом всього життя. Наприклад, для більш молодих людей, близько 25 років, річний оборот кардіоміоцитів становить близько 1%. Однак для людей літнього віку (75 років та старше) цей показник знижується до 0.45%.

Протягом життя людини оновлюється менше 50% цих клітин, що в порівнянні з багатьма іншими клітинами кардіоміоцитів має доволі велику тривалість життя.

Запропоновано декілька методів регенерації кардіоміоцитів:

1. Імплантація кардіоміоцитів, що отримані з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (ІПСК): трансплантація кардіоміоцитів які були отримані за допомогою цього методу виявилась успішною, що дозволило серцевим м'язам нормально функціонувати
2. Пряме перепрограмування фібробластів: серцеві фібробласти становлять близько 50% від загальної кількості серцевих клітин. Через їх здатність доволі добре виживати та з'єднуватися з іншими сусідніми клітинами, фібробласти виявились особливо ідеальними для прямого репрограмування з метою перетворення їх в клітини, що нагадують кардіоміоцити. За останні десятиліття було успішно проведено ряд досліджень по перепрограмуванню фібробластів в клітини, подібні кардіоміоцитам. Наприклад, в дослідженні, яке було проведено в 2012 році Олсоном та його колегами, перепрограмування виявилось успішним, оскільки клітини не тільки показали покращену продуктивність, але й зниження утворення рубців після інфаркту міокарда. [65]

## 2.3 Принципи електричної активності серця

Збудження або деполяризація кардіоміоцитів передують їх скороченням. В стані спокою кардіоміоцити поляризовані: внутрішня поверхня їх мембрани заряджена негативно, зовнішня – позитивно. Потенціал спокою робочих кардіоміоцитів становить приблизно  $-90$  мВ. Під дією надпорогових подразників виникає потенціал дії (ПД). Він починається зі швидкої деполяризації, при якій знак заряду мембрани змінюється на протилежний (мембранний потенціал на піку ПД рівний приблизно  $+30$  мВ).

Деполяризація, яка виникає в будь-якій ділянці серця, розповсюджується у вигляді хвилі по міокарду передсердь і шлуночків. В фазу реполяризації ПД, мембранний потенціал повертається до рівня спокою.

Водій ритму першого порядку, тобто синусний вузол слугує місцем початку збудження серця. Його клітини володіють функцією автоматизму, тому в них збудження відбувається самовільно. Хвиля деполяризації починає розповсюджуватися, і викликати скорочення передсердь, після чого переходить до атріовентрикулярного вузла, потім переходить до пучка Гіса, котрий ділиться на 2 ніжки (праву та ліву, а остання ще на передню та задню. Завершаючий етап збудження – це волокна Пуркін'є, які випускають збудження шлуночків. Синхронність у процесу збудження є високою, по причині того, що в організмі провідна система є розгалуженою. Скорочення шлуночків відбувається після поширення деполяризаційної хвилі через товщу міокарду. [66]

Клітини САВ у верхній частині серця відомі як кардіостимулятори, оскільки частота з якою вони надсилають електричні імпульси, визначає частоту ударів всього серця (частоту серцевих скорочень - ЧСС).

Нормальна частота пульсу в стані спокою коливається від 60 до 100 ударів за хвилину.

Тіло контролює серце за допомогою: симпатичної та парасимпатичної нервових систем, у яких є нервові закінчення; гормони, такі як адреналін та норепінефрин (катехоламіни), які циркулюють в кровотоці.

Симпатична та парасимпатична нервові системи – це протидіючі сили, які впливають на частоту серцевих скорочень. Обидві системи складаються з крихітних нервів, які проходять від головного або спинного мозку до серця. Симпатична нервова системи спрацьовує під час стресу або потребі у збільшенні серцевого викиду та посилає сигнали серцю, щоб збільшити його частоту. Парасимпатична система активна в періоди спокою, та відповідно, посилає сигнали для зниження частоти скорочень серця.

Під час стресу або потреб у збільшенні серцевого викиду наднирники виділяють в кровоток гормон, який називається норепінефрин, в той час, коли симпатична нервова система також запускається, для збільшення ЧСС. Цей гормон заставляє серце битися швидше, та на відміну від симпатичної нервової системи, яка посилає миттєвий та короткочасний сигнал, норепінефрин, потрапляючи в кровотік, збільшує частоту серцевих скорочень на декілька хвилин чи навіть більше. [67]

Передсердя та шлуночки працюють разом, по чергово скорочуючись та розслабляючись, перекачуючи кров через серце. Електрична система серця – джерело енергії, яке робить це можливим. [68]

Основна концепція, яка пояснює походження зубців ЕКГ як в нормі, і при патології – це векторна теорія. Основні її постулати наступні:

- Оскільки хвилі деполяризації та реполяризації мають напрямок і величину, їх можна представити у вигляді векторів.
- В кожен момент часу вектори окремих хвиль, які виникають в серці, додаються, утворюючи сумарний струм.
- ЕКГ відображає зміну цього вектора (його проекцію на поверхню тіла) у часі.

Цим пояснюється обмеження, як чутливості ЕКГ (потенціали окремих ділянок міокарда можуть нівелювати одне одного, або виявитися дуже слабкими, і



не відображатися на ЕКГ), так і її специфічність (один і той же сумарний вектор може бути отриманий в результаті збільшення окремих векторів різного напрямку).[66]

## 2.4 Потенціал спокою, як одна зі складових електричної активності серця

Мембранний потенціал спокою є результатом руху декількох різних типів іонів через різні іонні канали в плазматичній мембрані. Ці рухи призводять до виникнення різних електростатичних зарядів на клітинній мембрані. Нейрони та м'язові клітини мають здатність збуджуватися, тому ці типи клітин можуть переходити з стану спокою в стан збудження. Мембранний потенціал спокою клітини визначається, як різниця електричних потенціалів на плазматичній мембрані, коли клітина знаходиться в незбудженому стані. Традиційно, різниця електричних потенціалів на клітинній мембрані виражається її значенням всередині клітини відносно до позаклітинного середовища. [69]

Плазматичні мембрани, в принципі, є непроникними для заряджених частинок. Щоправда, в них наявні  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  - АТФ-аза, за допомогою яких активно здійснюється переміщення іонів  $\text{Na}^+$  з клітини, а іонів  $\text{K}^+$  в клітину. Цей процес енергозалежний та обумовлений гідролізом АТФ. Робота « $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  - насосу» дозволяє підтримувати розподіл іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  між клітиною та оточуючим середовищем, який є нерівноважним. Цитоплазма клітини має негативний заряд, що пояснюється розщепленням молекули АТФ, з подальшим перенесенням з клітини 3 іонів  $\text{Na}^+$  та двох іонів  $\text{K}^+$ , навпаки в клітину.

Вміст клітини є зарядженим негативно, якщо розглядати це у відношенні до позаклітинного середовища. Специфічні іонні канали є причиною того, що на мембрані може виникати електричний потенціал. Градієнт концентрації є основним механізмом для транспортування іонів через. Іони  $\text{K}^+$  можуть постійно дифундувати в оточуюче середовище, оскільки частина калієвих каналів є

відкритою, навіть тоді коли клітина є незбуджена, цьому сприяє градієнт концентрації. Потенціал спокою знаходиться на рівні близько -60 мВ, та пояснюється тим, що іони  $K^+$  за межами клітини забирають позитивний заряд. Канали для  $Na^+$  і  $Cl^-$  є не проникні та закриті.

Канали для іонів  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ , найчастіше перебувають в закритому стані, а можуть відкритися лише на дуже короткий термін. Всі канали можна розділити на два типи, перші - потенціал керовані, до них відносять швидкі  $Na^+$  - канали, а інші – ліганд-керовані. Мембранні білки є основними складовими для каналів. Проникність того, чи іншого каналу, тобто перебуває він у відкритому чи закритому стані визначається взаємодією лігандів або зміною мембранного потенціалу. [70]

Для більшості речовин внутрішньоклітинні та позаклітинні концентрації відрізняються. В результаті чого, часто існує рушійна сила для руху розчинених речовин через плазматичну мембрану. Напрямок рушійної сили включає в себе дві складові: градієнт концентрації та електричний градієнт.

Відповідно до градієнту концентрації, розчинена речовина буде переміщатися з області, де вона більш сконцентрована, в область з її меншою концентрацією. Стосовно електричного градієнту, заряджена розчинена речовина буде здійснювати переміщення з області з аналогічним зарядом до окремої області з протилежним зарядом. На всі розчинені речовини впливають градієнти концентрації, але електричні градієнти впливають тільки на заряджені розчинені речовини.

У відсутності інших сил розчинена речовина, яка може перетнути мембрану, буде це робити до тих пір, поки рівновага не буде досягнута. Для незарядженої речовини рівновага буде мати місце, коли концентрація цієї речовини стане однаковою по обидва боки мембрани. В цьому випадку градієнт концентрації є єдиним фактором, який створює рушійну силу для руху незаряджених розчинених речовин.

Однак, для заряджених речовин треба враховувати як концентрацію, так і електричні градієнти, оскільки вони обидва впливають на рушійну силу. Вважають,

що заряджена розчинена речовина досягає електрохімічної рівноваги на мембрані, коли його градієнт концентрації точно рівний градієнту його електричного поля та є протилежним йому. Важливо зазначити, що коли це відбувається, це не означає, що концентрації цієї речовини будуть однаковими з обох боків мембрани. Під час електрохімічної рівноваги для зарядженої розчиненої речовини, зазвичай, все ще існує градієнт концентрації, але електричний градієнт, який орієнтований в протилежному напрямку, зводить його нанівець. В цих умовах електричний градієнт для даної зарядженої речовини слугує різницею потенціалів на мембрані. Значення цієї різниці потенціалів являє собою рівноважний потенціал речовини.

В фізіологічних умовах іони, які сприяють мембранному потенціалу спокою, рідко досягають електрохімічної рівноваги. Одна з причин, полягає в тому, що більшість іонів не можуть вільно перетинати клітинну мембрану, тому, що вона є непроникною для великої кількості іонів. Наприклад,  $\text{Na}^+$  є позитивно зарядженим іоном, який має внутрішньоклітинну концентрацію 14 мМ, позаклітинну концентрацію 140 мМ та значення рівноважного потенціалу +65 мВ. Ця різниця означає, що коли внутрішня частина клітини на 65 мВ вища, ніж позаклітинне середовище, то  $\text{Na}^+$  буде знаходитись в електрохімічній рівновазі через плазматичну мембрану. Більш того,  $\text{K}^+$  є позитивно зарядженим іоном, який має внутрішньоклітинну концентрацію 120 мМ, позаклітинну концентрацію – 4 мМ та рівноважний потенціал -90 мВ.

В стані спокою плазматична мембрана має невелику проникність, як для  $\text{Na}^+$ , так і для  $\text{K}^+$ . Однак проникність для  $\text{K}^+$  набагато більша, що пов'язано з наявністю каналів витоку  $\text{K}^+$ , які вбудовані в плазматичну мембрану, та дозволяють  $\text{K}^+$  дифундувати з клітини по її електрохімічному градієнту. Через підвищену проникність  $\text{K}^+$  є близьким до електрохімічної рівноваги, а мембранний потенціал - до рівноважного потенціалу  $\text{K}^+$ , тобто до -90 мВ. Клітинна мембрана в стані спокою має доволі низьку проникність для  $\text{Na}^+$ , що означає, що  $\text{Na}^+$  далекий від електрохімічної рівноваги, а мембранний потенціал далекий від рівноважного потенціалу  $\text{Na}^+$ , тобто від +65 мВ.

Рівноважні потенціали для  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  являють собою дві крайності, при цьому мембранний потенціал спокою знаходиться десь по середині. Чим більш проникною є плазматична мембрана для даного іона, тим більший вклад даний іон буде вносити в мембранний потенціал (загальний мембранний потенціал буде ближчим до рівноважного потенціалу цього «домінуючого» іона).

$\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  не досягають електрохімічної рівноваги. Не дивлячись на те, що невелика кількість іонів  $\text{Na}^+$  може проникати в клітину, а іони  $\text{K}^+$  можуть покидати її через канали витоку, насос  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  постійно використовує енергію для підтримки цих градієнтів. Цей насос грає велику роль для підтримки градієнта концентрації іонів за рахунок обміну 3 іонів  $\text{Na}^+$  зсередини клітини, на кожні 2 іона  $\text{K}^+$ , які потрапляють в клітину. « $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ » не вносить вагомий вклад в заряд мембранного потенціалу, від має важливе значення для підтримки іонних градієнтів крізь мембрану. Генератором мембранного потенціалу спокою є  $\text{K}^+$ , який просочується зсередини клітини назовні через канали витоку та генерує від'ємний заряд всередині мембрани по відношенню до зовнішньої сторони. В стані спокою мембрана непроникна для  $\text{Na}^+$ , оскільки всі канали закриті. [69]

## 2.5 Потенціал дії кардіоміоцитів

Потенціали дії – це дійсно швидкі електричні зміни, які відбуваються в мембрані певних клітин та часто передаються від однієї клітини до сусідньої. Таким чином відбувається «спілкування» клітин серця. Цей сигнал має починатися з певного місця, тому деякі з клітин, які називають пейсмекерами, несуть відповідальність за встановлення ритму та темп серцебиття. У них дуже важлива задача, хоча їх невелика кількість, всього близько 1% серцевих клітин, але вони можуть постійно генерувати нові потенціали дії, які передаються іншій частині серця, тобто 99% клітинам. Клітини, які отримують цей сигнал, називаються міоцитами, тому, що вони містяться в міокарді та м'язовому шарі серця. Міоцити

також називають скоротливими клітинами, тому, що вони скорочуються та дозволяють серцю перекачувати кров. Міоцити відрізняють від клітин скелетних м'язів, які отримують сигнали про потенціал дії безпосередньо від нейронів.

Потенціали дії ініціюються деполяризацією, остання є протилежною поняттю поляризації. Поляризація – це коли від'ємний заряд всередині клітини вище, ніж ззовні клітини, ця різниця в заряді і є мембранним потенціалом. Таким чином, якщо мембранний потенціал від'ємний, внутрішня частина більш від'ємна, ніж зовнішня.

Деполяризація – це коли іони переміщуються через мембрану, та мембранний потенціал стає менш від'ємним, або навіть додатнім. Коли одна клітина є достатньо деполяризованою – це може призвести до переміщення іонів в інші клітини, та їх подальшої деполяризації. Якщо клітини деполяризуються одна за іншою, то виникає хвиля деполяризації. Кожна така хвиля викликає скорочення серцевого м'язу, тому частота з якою хвилі деполяризації проходять крізь серце, фактично визначає частоту серцевих скорочень. [71]

Потенціал дії робочого кардіоміоцита розвивається у відповідь на електричну стимуляцію (зазвичай зі сторони сусідніх клітин, за рахунок наявності щільних вставних дисків, або нексусів (міжклітинних контактів, що забезпечують прямий перенос іонів і невеликих молекул між сусідніми клітинами)).

Потенціал дії зазвичай ділиться на 5 фаз (фаза 0-4). Фаза 4 – це базова лінія, на якій мембранний потенціал починається та закінчується. Як і будь-який потенціал дії, кожна фаза керується відкриттям та закриттям багатьох іонних каналів. Це пов'язано з тим, що відкриття іонного каналу підштовхує мембранний потенціал ближче до рівноважного потенціалу іонів.

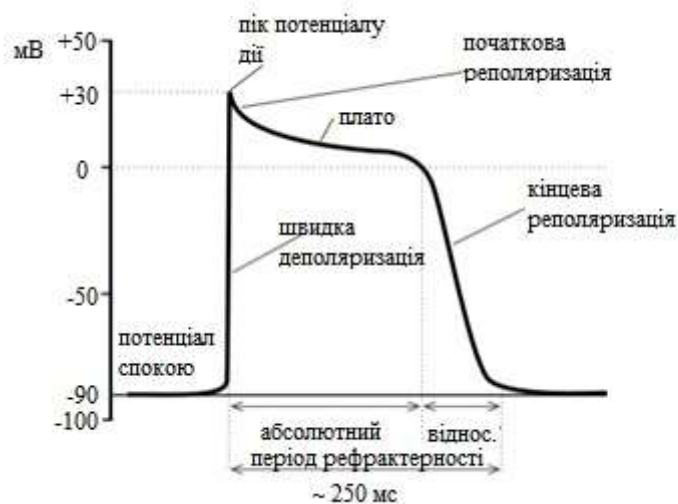


Рисунок 2.3 – Фази потенціалу дії кардіоміоциту [72]

#### Фаза 4 – Вихідний рівень:

Струми  $K^+$  є основним фактором, який визначає потенціал мембрани в стані спокою, оскільки мембрана є набагато більше проникною для  $K^+$ , ніж будь-який інший іон. В стані спокою канали  $K^+$  відкриті, тому мембранний потенціал спокою прагне досягти рівноважного потенціалу.

#### Фаза 0 – Швидка деполяризація:

Керовані напругою канали  $Na^+$  відкриваються у відповідь на деполяризацію, яка розповсюджується в клітині через щілинні контакти. Притік іонів  $Na^+$  деполяризує клітину, тим само викликає відкриття більшої кількості каналів  $Na^+$ . Це продовжується в механізмі тривалого зворотного зв'язку, що викликає швидку та стрімку деполяризацію.

Канали  $Na^+$  стають неактивними, майже, відразу після відкриття. В цьому неактивному стані вони не можуть відкритися. Ці канали можуть відновитися тільки після інактивації та перейти в закритий стан при дуже від'ємних мембранних потенціалах. Це означає, що поки міоцит є деполяризованим, ці  $Na^+$  канали не зможуть відкритися та не можуть викликати інший потенціал дії в цій клітині.

#### Фаза 1 – Початкова реполяризація:

Ці перехідні  $K^+$  канали, відкриваючись, швидко реполяризують клітину перед фазою плато. Тому вони встановлюють мембранний потенціал фази плато. Більш

високі значення струмів  $K^+$  під час цієї фази забезпечують більшу реполяризацію, так що плато має більш низькі напруги. Менші струми для  $K^+$  означають меншу реполяризацію, та відповідно плато з більшими напругами.

#### Фаза 2 – Плато:

Канали  $Ca^{2+}$  L-типу розташовуються в Т-канальці, які проникають в клітину. Ці канали знаходяться в безпосередній близькості до саркоплазматичного ретикулума (СР). Відповідно,  $Ca^{2+}$ , який потрапляє через них, зв'язується з рецепторами ріанодину, які розташовуються на СР.

Це призводить до масивного вивільнення  $Ca^{2+}$  з саркоплазматичного ретикулума через канал в рецепторі ріанодина. Це явище називається вивільненням кальцію. Більша частина (75%)  $Ca^{2+}$ , який поступає в клітину, потрапляє з СР. Процес вивільнення кальцію важливий для взаємодії збудження-скорочення всередині клітини. Іони кальцію зв'язуються з тропоніном та ініціюють рух тропоміозину, що призводить до скорочення. [73]

Вхідний струм калію під час фази плато забезпечується декількома струмами калієвих каналів. По мірі інактивації кальцієвих каналів баланс між вхідним струмом кальцію та вихідним струмом калію порушується, струм калію починає домінувати і фаза плато закінчується.

#### Фаза 3 – Швидка кінцева реполяризація:

Фаза швидкої реполяризації сприяє поверненню мембранного потенціалу серцевої клітини до потенціалу спокою, це відбувається через зміни вхідного струму калію. Надпорогові збудники призводять до збудження кардіоміоцита, в зв'язку з переходом каналів для іонів натрію в закритий стан. Фазі швидкої кінцевої реполяризації притаманне явище відносної рефрактерності, тобто не можливості виникнення потенціалу дії, як відповіді на збудження протягом певного часу. [72]

## 2.6 Інфекції в клітинах

Спільною ознакою для всіх вірусів є те, що будь-який спадковий матеріал (в формі ДНК або РНК) дбайливо запакований в «захисний скафандр» з білків. Вірусні частинки (варіони) відрізняються за формою та розмірами. Діаметр сферичних варіонів – від 20 до 300 нм. Деякі віруси мають додаткову ліпідну оболонку, в яку включені спеціалізовані білки, які сприяють злиттю мембран. Такі віруси називають оболонковими. Вимоги до ліпідно-білкової оболонки подвійні. З одного боку вона має уберегти спадковий матеріал, а з іншого – легко руйнуватися, воли вірус починає «активне життя» всередині клітини-жертви.

Оболонкові віруси проникають в клітину двома шляхами. В першому випадку вірус зв'язується з рецепторами клітинної поверхні, потім в результаті ендоцитозу вірус вивільнюється (рис. 2.4). В такому стані він упакований в додаткову оболонку, утворену клітинною мембраною. Від другої оболонки він вивільняється при злитті з ендосоною, в якій кисле середовище активує білки злиття і тим самим сприяє об'єднанню мембрани віруса з ендосомальною. В результаті спадковий матеріал потрапляє в цитоплазму та може добратися до ядра. На перших стадіях цього процесу, включаючи проникнення в ендосому, вірус грає пасивну роль. Тут використовується звичайний механізм ендоцитозу, і тільки опинившись в ендосомі, вірус активується та бере все на себе, викликаючи злиття своєї оболонки з ендосомальною мембраною (саме так діє відомий вірус грипу).

Інші віруси, наприклад, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), не потребує активації в низьких рН та проникає в клітину більш простим шляхом, в ході якого оболонка відразу зливається з плазматичною мембраною, та спадковий матеріал опиняється в клітині. Після чого йому залишається тільки дістатися до ядра.

Таким чином, в будь-якому випадку, ключова подія для оболонкового вірусу та клітини – це злиття ліпідної оболонки з плазматичною або лізосомальною мембранами. [74]



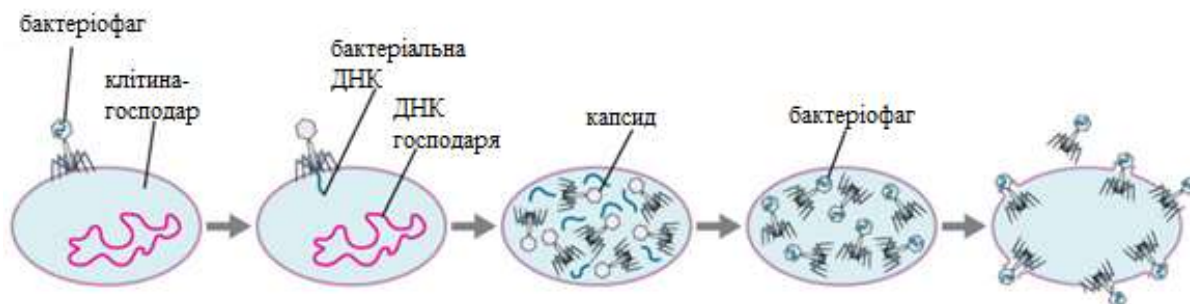


Рисунок 2.4 – Схематичне зображення потрапляння, реплікації та вивільнення бактерії в клітині [75]

Патогенез – це процес, при якому вірусна інфекція стає причиною захворювання. Патогенні механізми включають в себе імплантацію вірусу на ділянці тіла, реплікацію на тій же ділянці, а потім поширення та розмноження всередині ділянок (органів-мішеней), де і відбувається процес захворювання або поширення вірусу в оточуюче середовище. Більша частина вірусних інфекцій мають субклінічний характер, що дозволяє припустити, що захист організму від вірусів зупиняє більшість інфекцій до того, як з'являться симптоми хвороби. Інформація про субклінічні інфекції поступає з багатьох досліджень, та демонструє, що у значної частини населення є специфічні антитіла до вірусів, навіть якщо у людей немає запису в історії хвороби. Ці неявні інфекції мають велике епідеміологічне значення, вони являють собою основні джерела поширення вірусу серед населення та надають імунітет.

Багато факторів впливають на патогенні механізми. Раннім детермінантом є ступінь, в якій тканини та органи тіла доступні для вірусу. На доступність впливають фізичні бар'єри (наприклад, слиз та тканинні бар'єри), відстань, яку необхідно подолати в організмі та природні захисні механізми. Якщо вірус досягає органу, зараження відбувається тільки при наявності клітин, які здатні підтримувати реплікацію вірусу. Для сприйнятливості вірусів клітинами важливим процесом є прикріплення до клітинної поверхні, з подальшою реплікацією та вивільненням.

Для того, щоб спричинити захворювання, інфекційний вірус має здолати гальмівні ефекти фізичних бар'єрів, відстані, «захист» господаря та різну сприйнятливість певних клітин. Гальмівні ефекти контролюються генетично, тому можуть відрізнятися у різних людей та рас. Після подолання всіх перешкод, віруси легко можуть ініціювати інфекцію, розповсюдитись в організмі та розмножуватись в достатньо великих кількостях, для того, щоб пошкодити орган-мішень.

Захворювання не завжди слідує за успішною реплікацією вірусу в органі-мішені. Захворювання виникає тільки в тому випадку, якщо вірус реплікується в достатній кількості, для того, щоб напряду пошкодити важливі клітини, викликати вивільнення токсичних речовин з інфікованих тканин, пошкодити клітинні гени або опосередковано пошкодити функцію органу в результаті імунної відповіді господаря на присутність вірусних антигенів.

Більша частина вірусів має спорідненість до певних тканин, тобто вони проявляють тканинну специфічність або тропізм. Ця специфічність визначається вибірковою чутливістю клітин, фізичними бар'єрами, місцевою температурою та рівнем рН, а також захистом господаря. Відомо багато прикладів вірусного тропізму тканин. Поліовіруси вибірково інфікують та руйнують нервові клітини, які мають більш високу концентрацію поверхневих рецепторів для поліовірусів, ніж вірусорезистентні клітини. Риновіруси розмножаються виключно в верхніх дихальних шляхах, тому що вони найбільш пристосовані для розмноження при низькій температурі, низькому рН та при високому тиску. Ентеровіруси можуть розмножуватись в кишечнику, частково тому, що вони чинять опір інактивації травними ферментами, жовчу та кислотою.[76]

Першим кроком будь-якого внутрішньоклітинного патогену є зв'язування з поверхнею клітини-мішені господаря. Для вірусів цей процес здійснюється за рахунок зв'язування вірусного поверхневого білка зі специфічним рецептором на поверхні клітини господаря. Звичайно, жоден рецептор клітини-господаря не розвивався з єдиною метою – дозволити патогену зв'язуватися з ним. Всі рецептори мають зовсім інші функції. Першим ідентифікованим «вірусним рецептором» став поверхневий білок E.coli (кишкова паличка), який дозволяє лямбда бактеріофагам

зв'язуватися з бактерією, але його нормальна функція – транспортний білок, який відповідає за засвоєння мальтози.

Віруси, які інфікують клітини, зазвичай використовують молекули рецепторів клітинної поверхні, який є доволі багаточисленними, або унікально виявлені в тих типах клітин, в яких вірус може реплікувати. Часто один тип рецептора використовується багатьма типами вірусів, а деякі віруси можуть використовувати декілька різних типів рецепторів. Більш того, різні віруси, які заражають один і той же тип клітин, можуть використовувати різні рецептори.

Часто вірусам необхідно мати як первинний рецептор, так і вторинний ко-рецептор для ефективного прикріплення та проникнення в клітину-господаря. Одним з таких прикладів є ВІЛ. Його первинний рецептор – CD4, білок, який бере участь в імунному розпізнаванні, та знаходиться на поверхні багатьох Т-клітин та макрофагів. Для проникнення вірусу також має існувати ко-рецептор, або CCR5 (рецептор для  $\beta$ -хемокінів), або CXCR4 (рецептор для  $\alpha$ -хемокінів), що залежить від певного варіанту вірусу. Віруси, які виявляють протягом перших декількох місяців після зараження на ВІЛ, майже завжди потребують CCR5, що ймовірно пояснює, чому люди, в яких є дефект в гені CCR5, не можуть захворіти на ВІЛ. На більш пізніх стадіях інфекції віруси можуть або почати використовувати ко-рецептор CXCR4, або адаптуватися до використання обох ко-рецепторів. Таким чином, вірус може змінювати типи клітин, які він вражає, згідно міри розвитку хвороби. [77]

Поширення вірусу на клітини організму може відбуватися через рідкі простори на локальній ділянці (наприклад, лімфатичні судини) або шляхом дифузії через поверхневі рідини, такі як слизовий шар дихальних шляхів. Крім того, інфіковані клітини, такі як лімфоцити та макрофаги, можуть мігрувати та розповсюджувати вірус в місцевій тканині.

Поширення найчастіше відбувається наступними способами:

1. Поширення через кровотік: на вході вірус, який розмножується, контактує з кров'ю та периферійними нервами – основними шляхами широкого поширення по тілу. Найбільш розповсюджений шлях системного поширення

вірусу включає циркуляцію. Віруси, які викликають поліомієліт, віспу та кір, розповсюджуються через кров після початкового періоду реплікації через місце доступу в організм (травні або дихальні шляхи), де інфекція часто не викликає серйозних симптомів або ознак хвороби, оскільки вірус вбиває одноразові елементи та ті, які легко замінити. Нащадки вірусу дифундують через аферентні лімфатичні судини в лімфоїдну тканину, а потім через еферентні лімфатичні судини, щоб інфікувати клітини, які знаходяться в тісному контакті з кровотоком. Подальше вивільнення вірусу безпосередньо в кровоток призводить до його контакту з капілярною системою всіх тканин тіла. Вірус може проникати в орган-мішень з капілярів, може дифундувати через невеликі проміжки в ендотелії капілярів, або проникати в їх стінку через інфікований мігруючий лейкоцит. Захворювання виникне при досягненні достатньої кількості уражених клітин. При поліомієліті центральна нервова система є органом-мішенню, в той час як травний тракт є одночасно і входом та місцем вивільнення вірусу. В деяких випадках цільовий орган та місце вивільнення можуть бути однаковими.

2. Поширення в нервах: поширення вірусів через нерви зустрічається рідше, ніж поширення через кровотік, але є методом поширення для ряду серйозних захворювань. Цей механізм зустрічається при вірусних інфекціях сказу, герпесу та, іноді, при вірусних інфекціях поліомієліту. Наприклад, вірус сказу, імплантується в результаті укусу сказеною твариною, розповсюджується підшкірно та всередині м'язової тканини, досягаючи нервових закінчень. Факти вказують на те, що вірус розповсюджується в центрі нейритів (аксонів та дендритів) та периневральних клітин, де вірус є захищеним від антитіл. По цьому нервовому шляху вірус сказу досягає центральної нервової системи, звідки і виникає хвороба. Потім вірус розповсюджується відцентрово по нервах, досягаючи слинних залоз – місця виділення. [76]

Всі патогени володіють здатністю взаємодіяти з клітинами-господаря способами, які сприяють реплікації та розповсюдженню патогену, але ці взаємодії між господарем та патогеном є різними. Патогени часто колонізують господаря,

прилипаючи до епітеліальних поверхонь, та поверхонь, які вистилають легені, кишківник, сечовий міхур та інші, які знаходяться в безпосередньому контакті з оточуючим середовищем, або вторгаючись через них.

Внутрішньоклітинні патогени, включають всі віруси, багато бактерій та найпростіші, копіюються всередині клітини-господаря, в яку вони втручаються одним з методів. Віруси в значному ступені залежать від рецепторно-опосередкованого ендоцитоза для вторгнення в клітину-господаря, в той час як бактерії використовують клітинну адгезію та фагоцитарні шляхи.

Найпростіші використовують унікальні стратегії інвазії, які зазвичай потребують значних метаболічних затрат. Потрапляючи всередину, внутрішньоклітинні патогени шукають нішу, яка є сприятливою для їх реплікації, при цьому часто змінюючи рух мембрани клітини-господаря та використовуючи цитоскелет для внутрішньоклітинного руху.

Окрім зміни поведінки окремих клітин-господарів, патогени часто змінюють поведінку організму-господаря, сприяючи переміщенню до іншого господаря. Патогени швидко розвиваються, тому часто виникають нові інфекційні захворювання, а старі хвороби отримують нові способи «ухилитися» від лікування, запобігання та викорінення їх людьми. [77]

## Висновок до розділу 2

Проникнення вірусів в клітину – це доволі швидкий процес, який відбувається легко, оскільки процес злиття ліпідної оболонки вірусу та плазматичної мембрани відбувається майже миттєво. Після чого, відбуваються зміни в одній клітині, потім вірус передається до сусідніх клітин, і так далі відбувається ланцюгова реакція.

В плазматичній мембрані, різна концентрація іонів ззовні та всередині клітини, відсутність будь-якого впливу на мембрану, вибіркова проникність для

різних типів іонів – це є фактори, що впливають на потенціал спокою клітини. При наявності зовнішніх факторів, які діють на мембрану клітини, спостерігається таке явище, як виникнення потенціалу дії.

Саме зміни в параметрах, які характеризують потенціал дії можуть спостерігатися при наявності додаткових чинників. Потрапляння вірусу в організм, може стати одним з таких чинників, оскільки графік відповіді клітини на стимул, може відрізнятися від стандартного вигляду, коли проблеми з органом відсутні. Будь-які зміни, можуть стати причиною для призначення комплексного обстеження органу з метою виявлення хвороби на ранніх стадіях.

### 3 МЕТОДИ МАТЕМАТИЧНОГО ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНИХ ПРОЦЕСІВ В КАРДІОМІОЦИТАХ

#### 3.1 Модель паралельних провідностей, як метод математичного дослідження електричної активності серцевих клітин

Модель паралельних провідностей, або модель Ходжкіна-Хакслі – це математична модель, що описує генерацію та розподіл потенціалів дії. Модель була розроблена в 1952 році для опису електричних механізмів, які обумовлювали генерацію та передачу сигналу в аксоні кальмара.

На молекулярному рівні пояснення механізмів, що можуть пояснити процеси, які відбуваються в мембранах при виникненні потенціалу дії відсутні. Проте не зважаючи на відсутність молекулярної теорії, Ходжкіним та Хакслі були запропоновані рівняння, які дають змогу кількісно описати процес виникнення потенціалу. Рівняння дозволяють описувати поведінку мембранного потенціалу в часі за умов поширення збудження в просторово-однорідному волокні. [78]

Відправною точкою вихідної моделі стало те, що мембрана містить три типи іонних каналів. Перший з них відомий, як канал втрат, має відносно низьку провідність, яка не змінюється. Хоча, їх загальна провідність низька, але вона є вищою для іонів калію, в порівнянні з провідністю для іонів натрію. Канали втрат відповідають за мембранний потенціал спокою. Інші типи іонних каналів, які відповідають за генерацію потенціалу дії, обидва залежать від напруги, тобто їх провідність залежить від напруги на мембрані. Є один набір каналів, які специфічно прониклими для іонів Na, а інший набір специфічно проникний для іонів K.

Кожен канал, що залежить від напруги, можна представити як тунель з невеликою кількістю «воріт», що розташовані одне за одним, всередині нього. Щоб окремий канал був відкритим та іони змогли проходити через нього, всі «ворота» цього каналу мають бути відкритими одночасно. Якщо хоча б одні з них зачинені, то відповідно зачиняється весь канал.

Окремі «ворота» відчиняються та зачиняються випадковим чином та доволі швидко, але ймовірність відкриття/закриття каналу залежить від напруги на мембрані. «Ворота» діють як частинки, які несуть заряд на позицію, яку вони займають на всередині мембрани, яка визначає, відкриті вони чи закриті, на що впливає електричний потенціал на мембрані (напруга).

«Ворота» каналу потрапляють в один з двох класів; «ворота» активації мають відкрити ймовірність, яка збільшується з деполяризацією, в той час як «ворота» інактивації мають ймовірність, яка зменшується з деполяризацією. Ймовірність відкриття воріт в будь-який момент часу відома як змінна активація. [79]

Для інтерпретації отриманих рівнянь, використовували уявлення про гіпотетичні частинки, наприклад – активатори, які регулюють проникність каналів. Вважають, що в калієвому каналі міститься чотири однакові активуючі частинки та функція  $n(t)$  характеризує ймовірність того, що  $n$ -частинка знаходиться в каналі. Іон може проходити через канал тільки у випадку, коли в область каналу, під дією потенціалу  $\phi(t)$  підходять одночасно 4 частинки.

Для натрієвих каналів було зроблено припущення про наявність двох типів частинок: три активуючі частинки  $m$ , та одна інактивуюча  $h$  частинка. Натрієвий канал пропускає іони натрію, якщо в каналі одночасно знаходяться три частинки  $m$  та при цьому відсутня  $h$ . [78]

Ділянку мембрани можна описати як електричне коло (рис. 3.1). Відповідний опис є загальновідомим, та має назву модель паралельних провідностей. Кожна гілка кола описує внесок одного з сорту іонів в загальний трансмембранний струм.



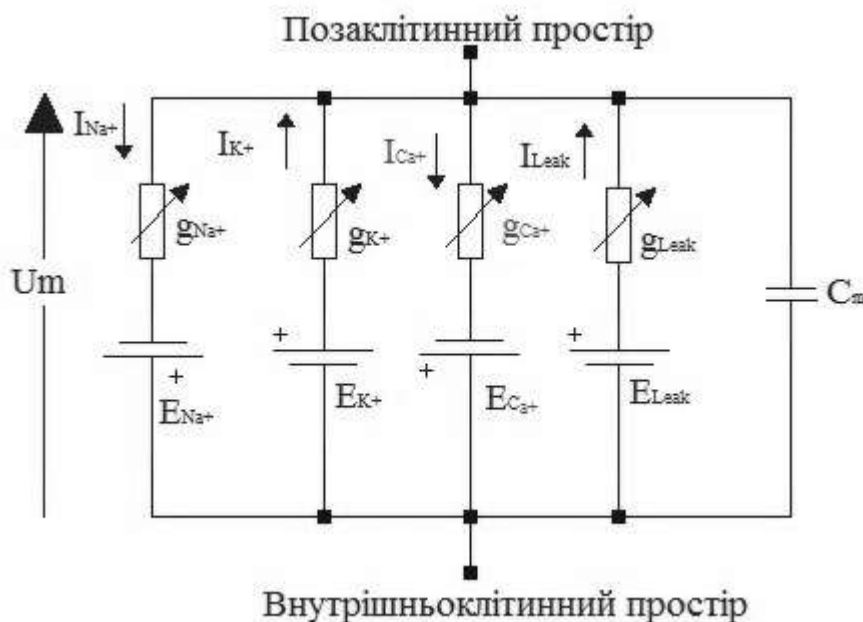


Рисунок 3.1 – Модель паралельних провідностей

За умов того, що трансмембранний потенціал дорівнює  $V_m$ , тоді рушійну силу для іонів калію можна записати у вигляді  $(V_m - E_k)$ , з іншого боку це значення є відхиленням від рівноважного стану. Густина калієвого струму є пропорційною напрузі  $(V_m - V_k)$ , тоді коефіцієнт пропорційності називають калієвою провідністю  $g_k$  тому

$$I_k = (V_m - E_k) \cdot g_k, \quad (3.1)$$

де  $I_k$  – густина калієвого іонного струму;

$V_m$  – трансмембранний потенціал;

$E_k$  – потенціал для іонів калію;

$g_k$  – провідність для іонів калію.

За умови  $V_m > E_k$ , направлення дифузійних сил назовні не дозволяє досягти повного урівноваження дифузійним полем. Тому результатом є виникнення не скомпенсованого потоку калію назовні. Величина  $I_k$  у рівнянні (3.1) буде мати додатній знак.

Аналогічно з рівнянням (3.1) отримаємо для іона хлору наступну залежність:

$$I_{Cl} = (V_m - E_{Cl}) \cdot g_{Cl}, \quad (3.2)$$

де  $I_{Cl}$  – густина іонного струму хлору;

$V_m$  – трансмембранний потенціал;

$E_{Cl}$  – потенціал для іонів хлору;

$g_{Cl}$  – провідність для іонів хлору.

Нескомпенсований потік для хлору виникає за умов, коли  $V_m > E_{Cl}$ , що викликає його дифузію всередину та неможливість досягти стану рівноваги. Напрямок струму буде назовні, в зв'язку з тим, що потік іонів має від'ємний знак. З (3.2) слідує що величина  $I_{Cl}$  є позитивною.

Для іона натрію:

$$I_{Na} = (V_m - E_{Na}) \cdot g_{Na}, \quad (3.3)$$

де  $I_{Na}$  – густина натрієвого іонного струму;

$V_m$  – трансмембранний потенціал;

$E_{Na}$  – потенціал для іонів натрію;

$g_{Na}$  – провідність для іонів натрію.

Потік натрію направлений назовні, не зважаючи на протилежний напрямок дифузійного струму.

Ємнісний струм, або інакше струм зміщення є ще однією складовою трансмембранного струму. Його густину можна записати як:

$$I_C = \frac{CdV_m}{dt}, \quad (3.4)$$

де  $I_C$  – ємнісний струм;

$C$  – ємність мембрани;

$\frac{dV_m}{dt}$  – напруга на ємності. [28]

В стані спокою або в стаціонарному стані,  $I=0$ , оскільки  $dV/dt=0$ .

В стаціонарних умовах  $I=I_K+I_{Cl}+I_{Na}=0$ . Що дозволяє прирівняти суму виразів (3.1) - (3.3), та отримати результат:

$$(V_m - E_K)g_K + (V_m - E_{Cl})g_{Cl} + (V_m - E_{Na})g_{Na} = 0, \quad (3.5)$$

де  $V_m$  – трансмембранний потенціал;

$E_K$  – потенціал для іонів калію;

$g_K$  – провідність для іонів калію;

$E_{Cl}$  – потенціал для іонів хлору;

$g_{Cl}$  – провідність для іонів хлору;

$E_{Na}$  – потенціал для іонів натрію;

$g_{Na}$  – провідність для іонів натрію.

З (3.5) отримаємо вираз для  $V_m$  в стаціонарному стані:

$$V_m = \frac{g_K E_K + g_{Cl} E_{Cl} + g_{Na} E_{Na}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}}, \quad (3.6)$$

де  $V_m$  – трансмембранний потенціал;

$E_K$  – потенціал для іонів калію;

$g_K$  – провідність для іонів калію;

$E_{Cl}$  – потенціал для іонів хлору;

$g_{Cl}$  – провідність для іонів хлору;

$E_{Na}$  – потенціал для іонів натрію;

$g_{Na}$  – провідність для іонів натрію.

Рівняння (3.6) є рівнянням паралельних провідностей, тому  $V_m$  є величиною, що залежить від питомих провідностей іонів та є зваженим середнім значенням

величин  $E_K$ ,  $E_{Cl}$ ,  $E_{Na}$ . Відповідні вирази є справедливими за стаціонарних умов, які було використано при отриманні рівняння (3.5). [80]

### 3.2 Технологія локальної фіксації потенціалу

Технологія петч-кламп (patch-clamp technique) – це лабораторний метод дослідження струмів в живих клітинах. Зазвичай, це досягається шляхом подачі напруги на клітинну мембрану та дослідження результуючого струму. Іноді також використовують метод фіксації змінного струму, при якому через мембрану пропускають струм та вимірюють результуючі зміни напруги – їх називають потенціалом дії.

Метод петч-кламп був розроблений в 1970-х роках для вимірювання струмів через іонні канали з метою вивчення клітинних процесів. [81]

Розвиток цього методу відкрив для електрофізіологів нові перспективи. Він дозволяє реєструвати струми не тільки цілих клітин, але й вирізаних ділянок клітини. Метод петч-кламп дозволяє досліджувати невеликий набір каналів або навіть один іонний канал. Таким чином, особливий інтерес представляють дослідження збудливих клітин, таких як нейрони, кардіоміоцити та м'язові волокна.

Один іонний канал проводить близько 10 мільйонів іонів в секунду. Однак сила струму становить всього декілька пікоампер. Реєструвати струми такого порядку доволі складно не тільки для дослідника, але й для обладнання. [82]

Технологія включає в себе скляну мікропіпетку, яка утворює щільний гігаомний контакт з клітинною мембраною. Мікропіпетка містить дріт, який занурено в електролітичний розчин для проведення іонів (рис. 3.2). Ділянка мембрани розривається після «всмоктування» піпеткою, тим самим, забезпечуючи доступ з низьким опором до всієї клітини, контролюючи трансмембранну напругу, та дозволяючи оцінити всі струми через іонні канали. [83]

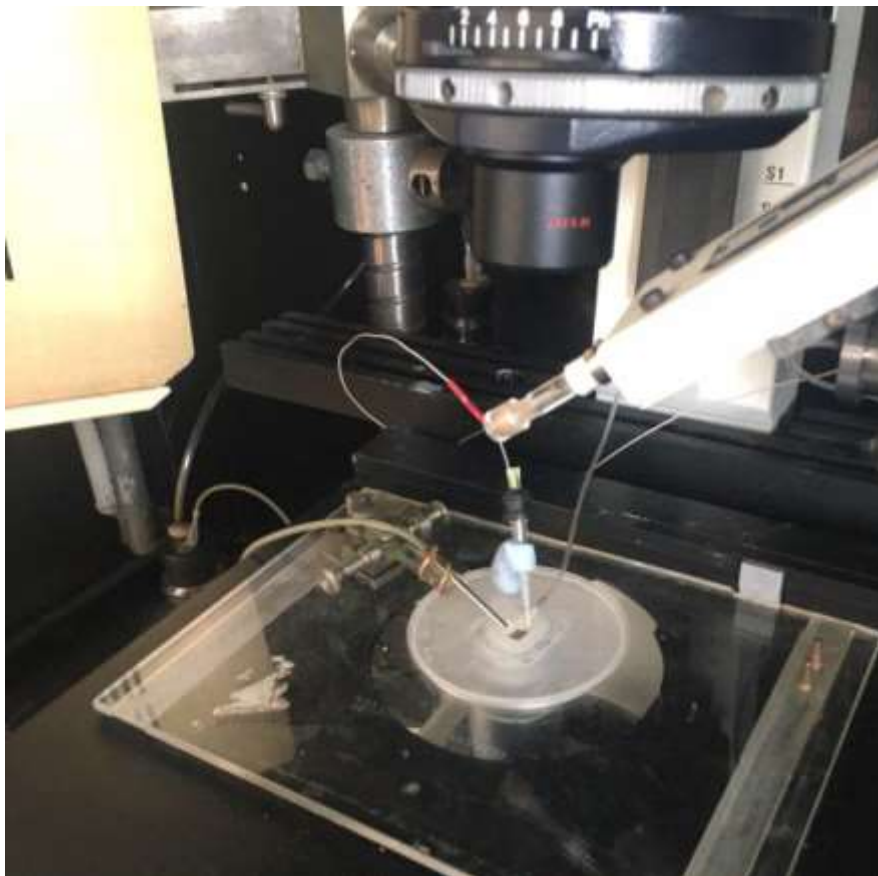


Рисунок 3.2 – Частина установки для проведення досліджень методом петч-кламп

«Всмоктування» використовується для допомоги в створенні щільного контакту в діапазоні гігаом. Цей контакт ізолює мембранну ділянку, що означає переміщення іонів в піпетку з подальшою реєстрацією за допомогою хлорсрібного електроду, який під'єднано до високочутливого електронного підсилювача.

Для запобігання зміни мембранного потенціалу, підсилювач генерує компенсуючий струм, який нагадує струм, який протікає через мембрану, як механізм негативного зворотного зв'язку. [82]

Метод дозволяє реєструвати на ізольованих клітинах їх потенціали, струми або одиночні іонні канали за допомогою спеціальної скляної піпетки, що нагадує мікроелектрод, але має опір в межах від 2 до 10 МОм в залежності від типу досліджуваних клітин. Крім того, метод дозволяє реєструвати іонні канали з ізольованого шматочка мембрани, який може бути розташований по відношенню до отвору піпетки будь-якою стороною.

В порівнянні з методами мікроелектродної техніки та класичної фіксації потенціалу використання піпетки має ряд позитивних моментів. По-перше, з технічної точки зору метод дозволяє за допомогою одного приладу (рис. 3.3) досліджувати клітини як в режимі фіксації струму, так і в режимі фіксації потенціалу. По-друге, метод петч-кламп дозволяє вивчати дрібні клітини без суттєвого пошкодження мембран.



Рисунок 3.3 – Установка для дослідження методом локальної фіксації потенціалу[84]

Є різні конфігурації по відношенню до клітини або фрагменту її мембрани. Спочатку піпетку підводять впритул до мембрани ізольованої клітини і створюють в ній невеликий негативний тиск. Це призводить до того, що мембрана щільно закупорює отвір піпетки, і формується високоомний контакт - конфігурація cell-attached або, інакше, перехід піпетка-мембрана з опором витoku понад 1 ГОм (так званий giga-seal). Після нормалізації тиску в піпетці конфігурація піпетка-мембрана близька до фізіологічної ситуації, оскільки зона мембрани, захоплена піпеткою, з внутрішньої сторони контактує з внутрішньоклітинною рідиною, а з зовнішнього боку - зі стандартним позаклітинним розчином, яким заповнюють

піпетку. Ця конфігурація, дозволяє реєструвати поодинокі іонні канали під піпеткою, а також є проміжною для інших конфігурацій.

Конфігурація піпетка-мембрана дозволяє сформувати іншу конфігурацію, звану *inside-out patch*. До її утворення призводить різке відривання піпетки від клітини, причому опір не змінюється. У цьому випадку на піпетці знаходиться лише фрагмент мембрани (петч), внутрішня сторона якої дивиться в омиває розчин перфузійної камери, а зовнішня контактує з вмістом піпетки. Дану конфігурацію використовують для вивчення вкладу з'єднань цитоплазми в каналну активність.

Конфігурація піпетка-мембрана дозволяє двома шляхами, в залежності від завдань, сформувати конфігурацію, звану *whole-cell*. В одному випадку для її отримання в піпетку необхідно різко і одномоментно подати невеликий негативний тиск, що розриває мембрану під піпеткою і утворює низькоомним шлях між внутрішнім середовищем клітини і розчином в піпетці. При цьому в мембрані виникає дірка, величина якої дозволяє здійснювати обмін іонів і різних з'єднань між піпеткою і цитоплазмою. В іншому випадку низькоомним шлях між внутрішнім середовищем клітини і розчином в піпетці формується завдяки впливу сполук, що знаходяться в піпетці і викликають утворення в мембрані пор, які є проникними для іонів.

Конфігурація *whole-cell* дозволяє сформувати ще один варіант конфігурації - *outside-out patch*. Повільне відтягування піпетки від клітини змушує мембрану розтягуватися до тих пір, поки вона не відійде від клітини. Тепер її внутрішня частина буде контактувати з розчином в піпетці, а зовнішня - з розчином в перфузійній камері. Дану конфігурацію застосовують для вивчення вкладу з'єднань зовнішнього середовища клітини в активність поодиноких каналів. [85]

Метод петч-кламп відкрив нову еру в електрофізіології. Іонні канали перестали бути абстракцією - з'явилася можливість буквально «помацати» їх: зареєструвати іонний струм, що проходять через індивідуальний канал. Паралельний розвиток молекулярної біології призвів до справжнього вибуху досліджень іонних каналів в 1990-х. Саме в ці роки клонували і охарактеризували більшість ліганд-керованих і потенціал-залежних іонних каналів. Особливості

роботи цих білків, та й сама їх наявність або відсутність на поверхні клітини, безпосередньо визначають її електрофізіологічні властивості. [84]

### 3.3 Метод «Лабораторія на чіпі» для експериментального дослідження процесів в серці

Метод «Лабораторія на чіпі» було запропоновано на початку 90-х років, як один з варіантів інтеграції в один прилад різних стадій біохімічного аналізу. Мікрофлюїдний пристрій (пластиковий або скляний мікрочіп) є одним з ключових «елементів лабораторії», (рис. 3.4). За його допомогою можна реалізувати будь-які операції, від етапу підготовки до отримання повноцінного результату. Важливою перевагою є можливість знизити витрати на реагенти, зменшити час та вартість проведення досліджень, але і підвищити чутливість для систем детектування.

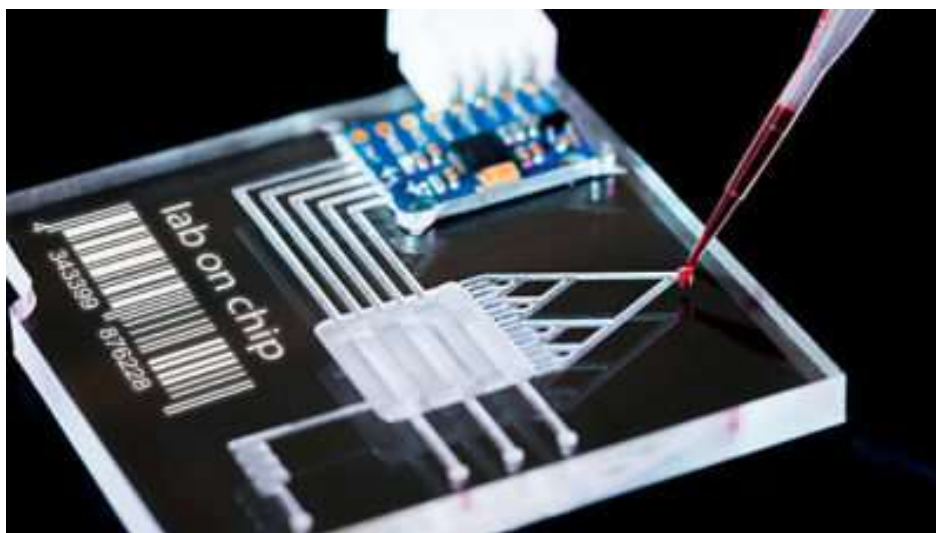


Рисунок 3.4 – Приклад можливої реалізації технології лабораторії на чіпі [86]

На сьогодні є можливість придбати тест-системи або прилади, які мають високу продуктивність, а з іншого боку доволі низьку ціну. Запровадження використання технології в майбутньому дасть змогу досягти зниження вартості та часу проведення досліджень. З'явиться можливість розробляти та відразу



діагностувати лікарські препарати, з можливістю змін певних параметрів для потреб пацієнта.

«Лабораторія на чіпі» (ЛНЧ) являє собою мініатюрний пристрій, за допомогою якого, можна здійснити необхідну кількість біохімічних процесів з використанням одного чіпу, площа якого коливається в межах від кількох  $\text{мм}^2$  -  $\text{см}^2$ . [87]

Дослідження з використанням лабораторії на чіпі зазвичай використовують для дослідження ДНК. Перевагами мінітюаризації біохімічних операції є ефективність витрат, можливість розпаралелювання, підвищення чутливості та швидкості виконання процесів. Мікрофлюїдика та молекулярна біологія є основами лабораторії на чіпі.

З використання ЛНЧ можна провести тисячі біохімічних операцій, при цьому використати лише одну краплю крові, яку зібрано у пацієнта, та це дозволить отримати діагностичні дані про потенційні захворювання. Інтеграція ПЛР у ЛНЧ дає змогу досліджувати ДНК в 10 разів швидше, ніж звичай. [88]

Дослідження на клітинному рівні наразі знайшло широке використання. Розміри мікроканалів співпадають з розмірами клітин, що дозволяє за кілька секунд керувати будь-яким необхідним процесів на одноклітинному рівні. [89]

Прилад «Серце на чіпі» – це чіп, який відтворює механізми серця, для швидкого тестування ліків та спостереження за реакцією серцевих клітин (рис. 3.5). Велика увага приділяється імітації механіки серця в штучному середовищі. «Серце на чіпі» – це простий інноваційний спосіб відтворення серцевої тканини в трьох вимірах. Основна ідея цього пристрою полягає в тому, щоб знайти простий та дешевий спосіб, який можна використовувати для вивчення серцевих захворювань, розробки ліків та тестування кардіотоксичності, для персоналізованої медицини та для регенерації пошкоджених тканин серця.

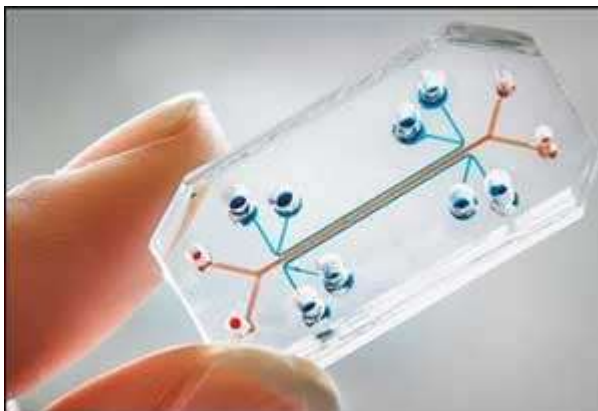


Рисунок 3.5 – Приклад приладу «Серце на чіпі» для тестування ліків на кардіотоксичність [90]

Для створення цінної моделі, мікрочіп має імітувати основні властивості серця: механічне скорочення, молекулярний транспорт, електричну активність та специфічні реакції та стимуляцію деякими ліками. [91]

Використання приладу «Серце на чіпі» є важливим, в першу чергу, для дослідження великої кількості ліків. Кардіотоксичність, яка спричинена ліками, є серйозною проблемою при їх розробці. Значна кількість невдалих спроб прийому ліків та негативних відгуків про них викликана саме кардіотоксичністю. Ефективні та точні моделі *in vitro* можуть бути важливим інструментом для прогнозування небажаних наслідків. А пристрої, типу серце на чіпі, здатні змінити парадигму у відповідності з поточною тенденцією. Звичайним 2-Д моделям не вистачає правильної комунікації клітина-клітина, в той час як реакція органів тварин не може бути точно спроектована для людей. [92]

### Висновок до розділу 3

Модель паралельних провідностей використовується для опису біоелектричних процесів, які відбуваються в клітинній мембрані з теоретичної

точки зору. Це перша модель, за допомогою якої можна провести моделювання процесів та отримати необхідні результати.

Експериментальні дослідження можна проводити за допомогою технології «Лабораторія на чіпі», що є доволі новою та перспективною. Оскільки, її використання дозволить зменшити час проведення досліджень та підвищить точність отримання результатів.

Ще одним методом для отримання результатів є метод петч-кламп, в основу якого покладено відкриття Ходжкіна-Хакслі. За допомогою методу можна отримати записи струмів через мембрану клітин за доволі короткий період. Без будь-яких додаткових маніпуляцій, а лише зміною в програмному забезпеченні, можна отримати записи, як струмів через канал, так і напруг.

## 4 РОЗРОБКА МЕТОДІВ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ІНФЕКЦІЙ ТА ХІМІЧНИХ ФАКТОРІВ НА СЕРЦЕВІ КЛІТИНИ

### 4.1 Дослідження залежностей електричної активності мембрани клітини шляхом математичного моделювання

Модель паралельних провідностей (п. 3.1) доцільно використовувати з метою отримання залежностей електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів. Кожна з провідностей моделює проникності (ступінь відкриття каналу) для кожного типу іонів. Ємність  $C_m$  – моделює ємність мембрани.

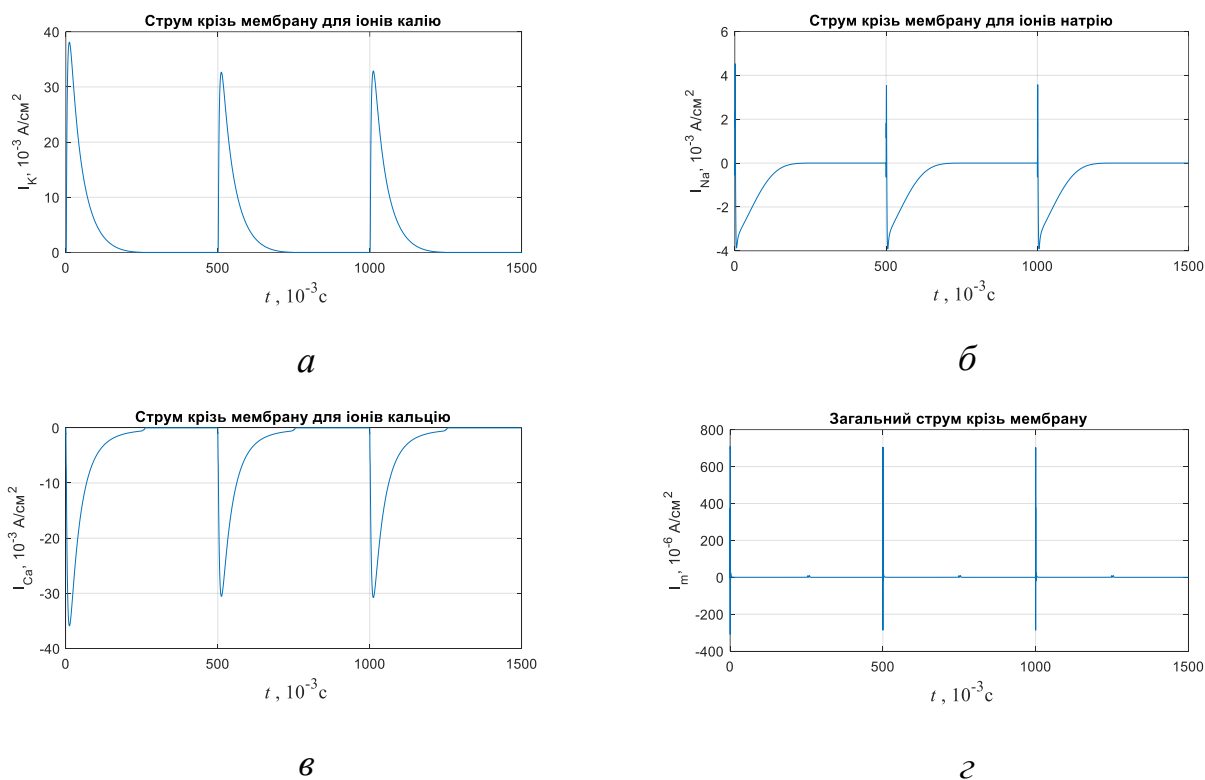


Рисунок 4.1 - Часові залежності струму *а* - іонів калію, *б* - іонів натрію, *в* - іонів кальцію, *г* - загальний струм крізь мембрану

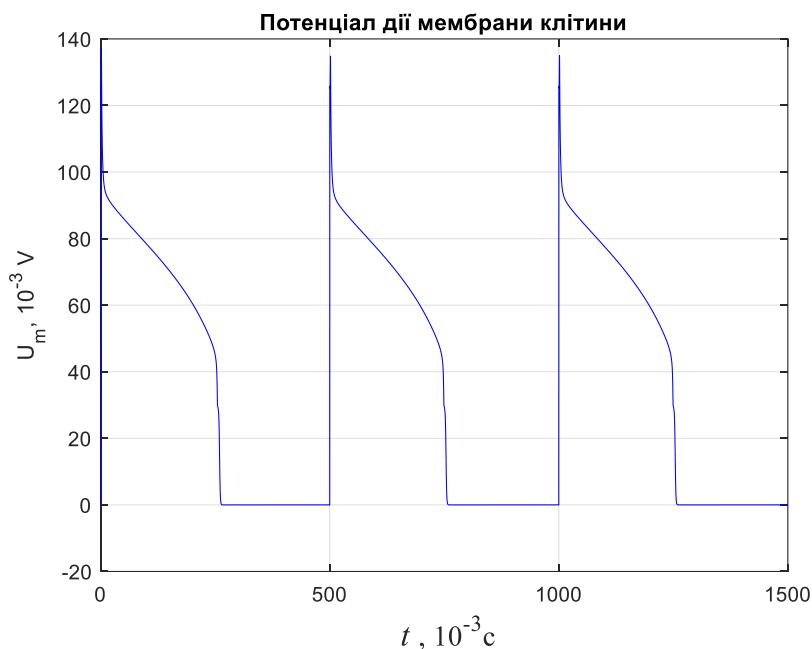


Рисунок 4.2 - Потенціал дії мембрани клітини для здорової людини

На рисунках 4.1 та 4.2 зображено залежності струмів для іонів кальцію та потенціал дії мембранної клітини. Для мембранного потенціалу міоциту переважає рівноважний потенціал  $\text{K}^+$ . Потенціал дії активується, коли потенціал спокою зміщується в сторону більш позитивного значення напруги. При цьому пороговому потенціалі, керовані напругою канали  $\text{Na}^+$ , відкриваються та починає відбуватися каскад подій за участю інших іонних каналів.

Коли потенціал міоциту наближається до порогового значення, зазвичай, через активацію, яка передається сусідньою клітиною. Оскільки позаклітинна речовина більш негативна, ніж внутрішньоклітинна, а концентрація  $\text{Na}^+$  у позаклітинному просторі вища,  $\text{Na}^+$  швидко проникає в клітинну мембрану. Протягом декількох мілісекунд канали  $\text{Na}^+$  автоматично деактивуються та проникність  $\text{Na}^+$  зменшується.

Деполяризація мембрани в зв'язку з активацією  $\text{Na}^+$  викликає відкриття потенціал-керованих повільних каналів  $\text{Ca}^{2+}$ , які розташовані в сарколемі та саркоплазматичному ретикулумі. Таким чином, збільшується проникність для  $\text{Ca}^{2+}$ , що дозволяє концентрації різко збільшуватися всередині клітини.

В той же час проникність мембрани для іонів  $K^+$  зменшується по причині закриття каналів  $K^+$ . Після чого мембранний потенціал залишається близьким до 0 мВ, протягом 200-250 мс, оскільки, невеликий відтік  $K^+$  урівноважує притік  $Ca^{2+}$ . Після доволі тривалої затримки керовані напругою канали для  $K^+$  відкриваються та розпочинається активна реполяризація. Відкриття цих каналів дозволяє  $K^+$  дифундувати з клітини по градієнту концентрації. В той же час канали  $Ca^{2+}$  починають закриватися, та рух заряду визначається спрямованим назовні потоком позитивно зарядженого  $K^+$ , та відбувається відновлення від'ємного мембранного потенціалу спокою. [93]

Декілька десятиліть було документально підтверджено зміни концентрацій іонів у клітинах-господарів, що пов'язано з реплікацією вірусу. Збільшення концентрації  $Na$  та  $Cl$  в середовищі для культивування тканин напряду подавляє дозрівання та вивільнення вірусу. [94]

Збільшення внутрішньоклітинної концентрації  $Na^+$  активує  $Na^+/Ca^{2+}$ - насос, що призводить до збільшення внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ , який сприяє скороченню серця.

Альтернативний шлях проникнення в клітини включає пряме перенесення вірусної РНК через пори, утворені в плазматичній мембрані. В процесі злиття білок оболонки зв'язується з рецепторами клітин, та діє таким чином, що сприяє злиттю вірусної оболонки з ендосомною мембраною господаря. [95]

Для врахування впливу вірусних інфекцій в моделі Ходжкіна-Хакслі поступово змінювалася провідність для іонів натрію ( $g_{Na}$ ). Збільшення провідності для певного типу іонів означає підвищення ступеню відкриття каналів, тобто іони можуть легше переміщуватися з внутрішньоклітинного середовища в позаклітинне та навпаки. Також збільшення провідності означає, що більша кількість певного типу іонів має переміститися через канал. В результаті внесених змін були отримані наступні графіки потенціалів дії, що зображені на рис.4.3.

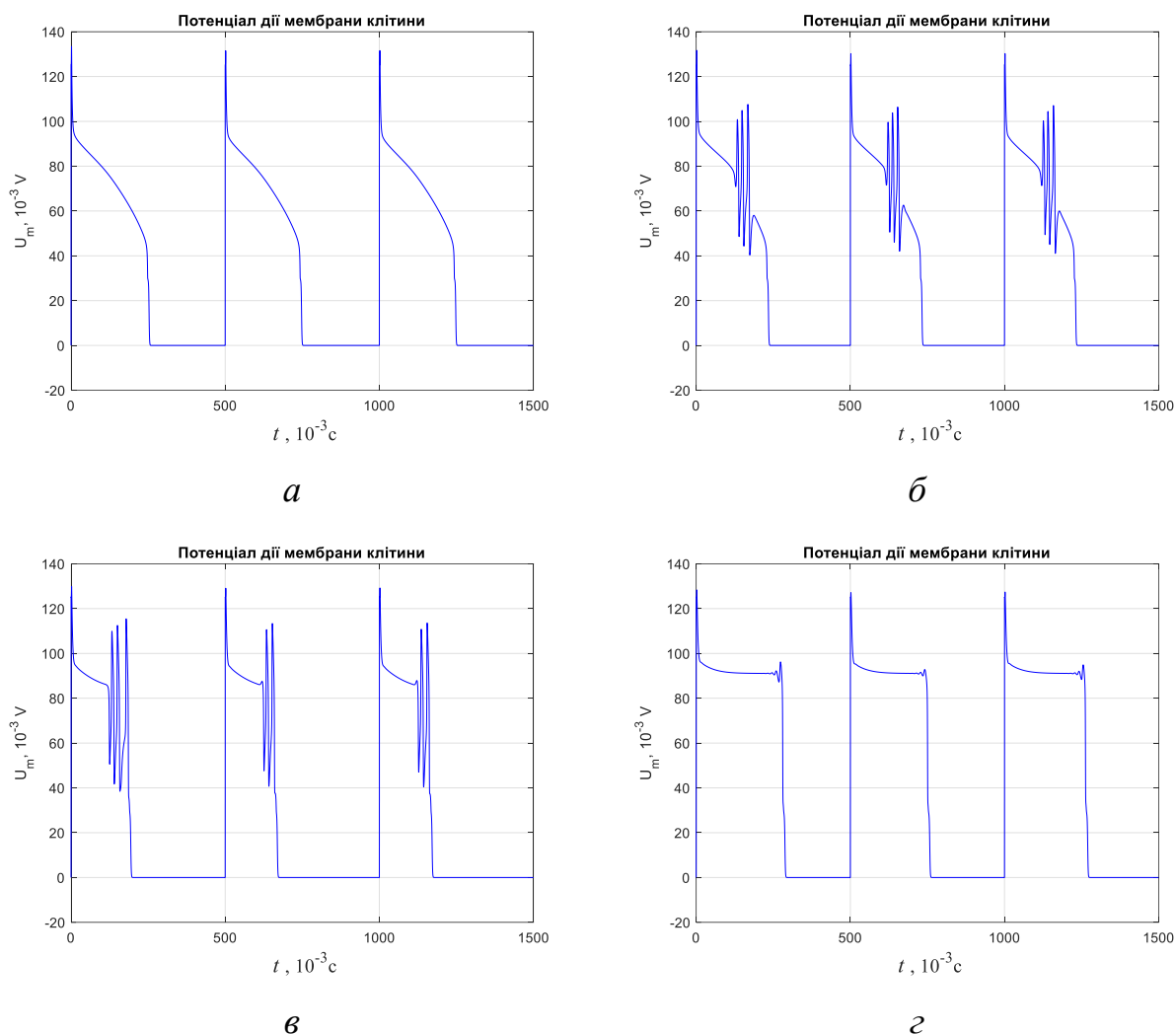


Рисунок 4.3 – Потенціали дії мембрани клітини за різних значень провідностей для іонів натрію: *а* – при  $g_{Na} = 0.11$  мСм; *б* – при  $g_{Na} = 0.17$  мСм; *в* – при  $g_{Na} = 0.3$  мСм; *г* – при  $g_{Na} = 0.5$  мСм.

При збільшенні провідності для іонів натрію та кальцію, що моделює вплив вірусів на клітину серця, а отже і на електричну активність клітини, присутні зміни в потенціалі дії. У фазі плато вихідний струм калію не урівноважується вхідним струмом кальцію, оскільки провідність дл іонів кальцію, при проникненні інфекцій в клітину збільшується. Тому баланс між ними порушений та фаза плато не триває тривалий час. Мембранний потенціал починає швидко повертатися до потенціалу спокою у фазі реполяризації. Натрієві канали починають закриватися, але оскільки провідність для них є більшою ніж в нормі, закриття відбувається з додатковими сплесками струму для іонів натрію, що спостерігається на рис. 4.3 (в, г). Отже,

вірусні інфекції не тільки порушують провідності для іонів, але й змінюють нормальну роботу серцевої клітини, що негативно впливає на роботу серця в цілому.

Оскільки, провідності для іонів натрію збільшуються при потраплянні в організм вірусу, для того, щоб він зміг проникати глибше, тому на графічних залежностях для струмів теж присутні зміни (рис. 4.4-4.6).

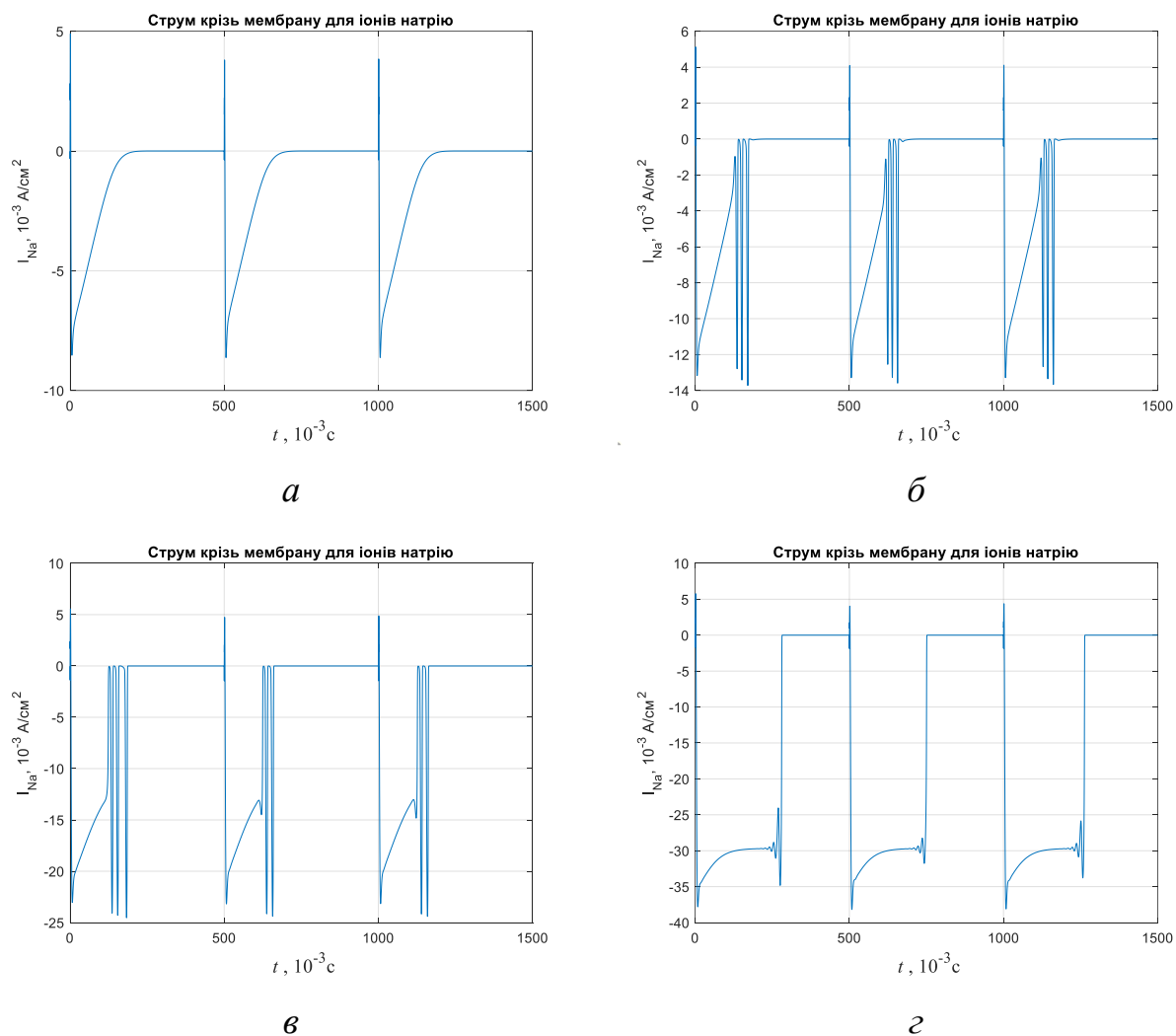


Рисунок 4.4 - Часові залежності струму для іонів натрію : а – при  $g_{Na} = 0.11$  мСм; б – при  $g_{Na} = 0.17$  мСм; в – при  $g_{Na} = 0.3$  мСм; г – при  $g_{Na} = 0.5$  мСм.



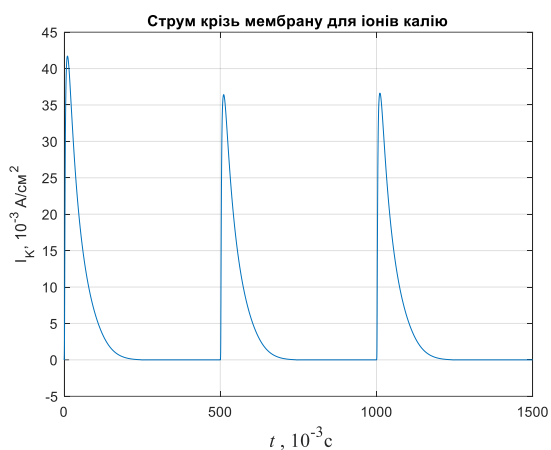
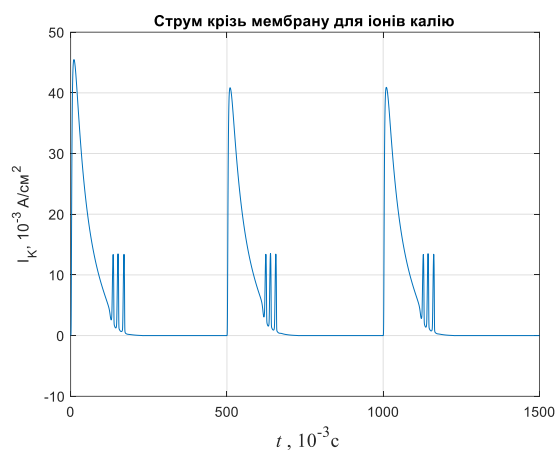
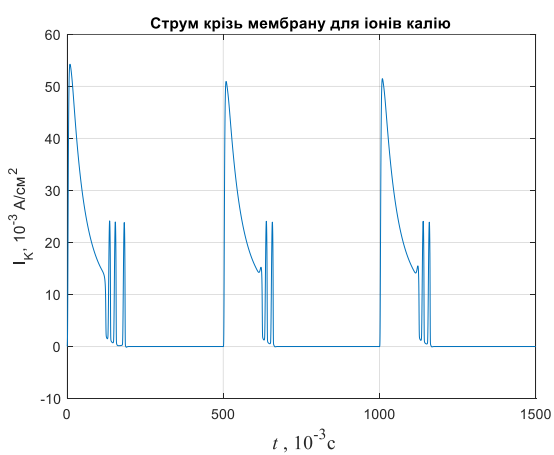
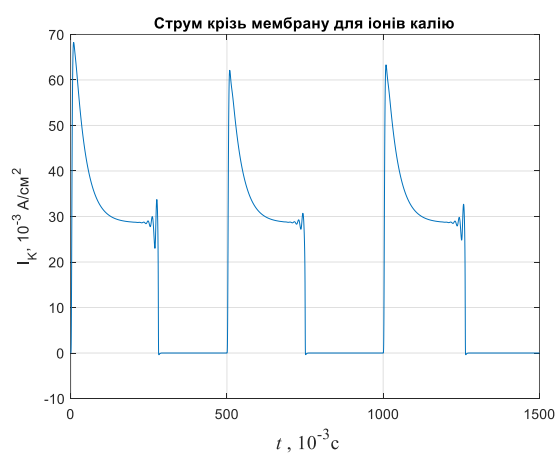
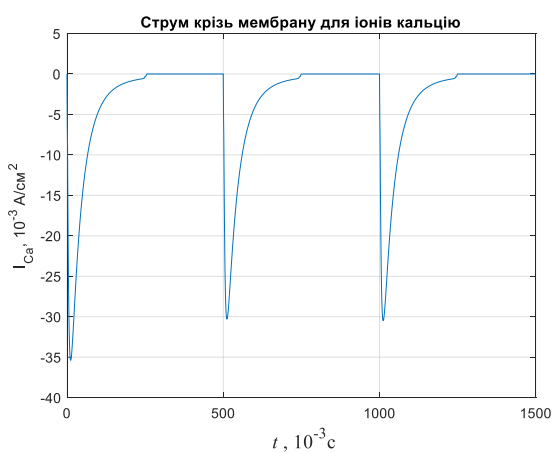
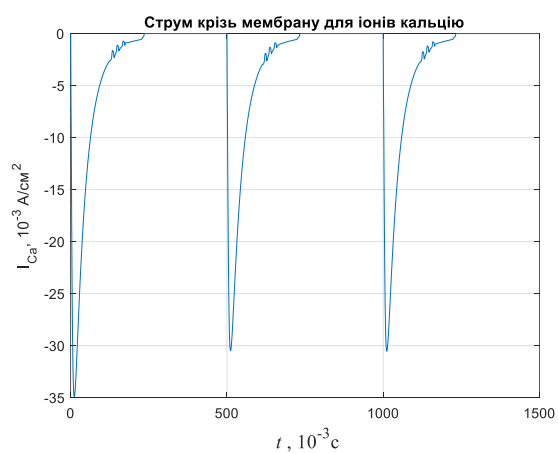
*a**б**в**г*

Рисунок 4.5 - Часові залежності струму для іонів калію: *a* – при  $g_{Na} = 0.11 \text{ мСм}$ ; *б* – при  $g_{Na} = 0.17 \text{ мСм}$ ; *в* – при  $g_{Na} = 0.3 \text{ мСм}$ ; *г* – при  $g_{Na} = 0.5 \text{ мСм}$ .

*a**б*

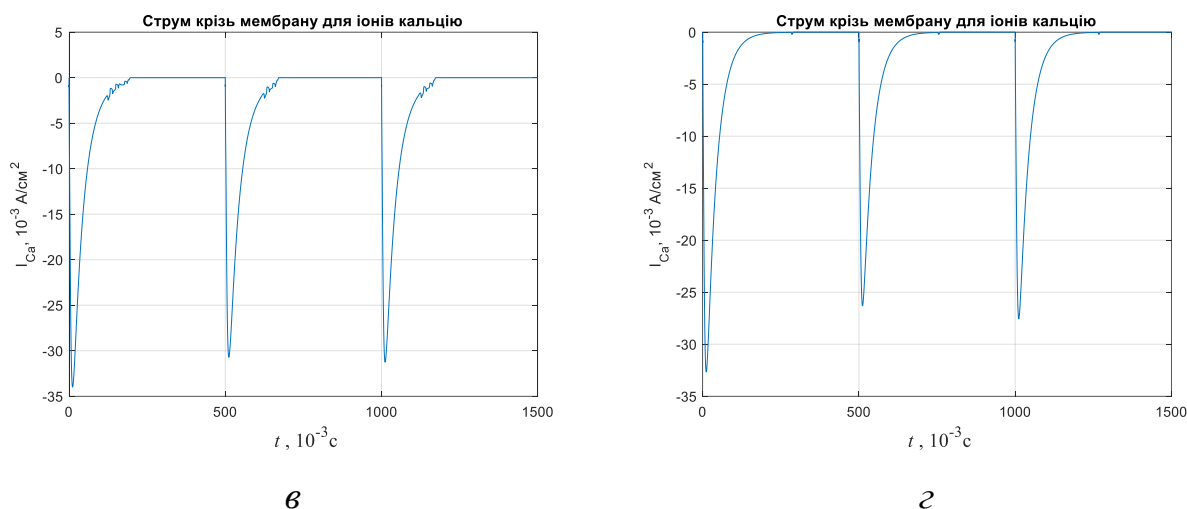


Рисунок 4.6 - Часові залежності струму для іонів кальцію : *а* – при  $g_{Na} = 0.11$  мСм; *б* – при  $g_{Na} = 0.17$  мСм; *в* – при  $g_{Na} = 0.3$  мСм; *г* – при  $g_{Na} = 0.5$  мСм.

Канали для іонів натрію відкриті на доволі малу величину, на відміну від каналів для калію та кальцію – які повноцінно відкриті. Відразу після отримання відповіді на стимул, у вигляді потенціалу дії, спостерігається збільшення проникності для іонів натрію (рис. 4.4). Але при впливі вірусів на клітину, провідність іонів натрію є більшою, концентрація іонів за межами клітини є значно більшою ніж в самій клітині. Починається процес деполяризації мембрани, але додаткові іони натрію не відразу дозволяють відразу змінити від’ємний заряд на позитивний, тому спостерігаються піки струму на залежностях для відповідного типу іонів.

На рис. 4.6 спостерігаються не такі значні зміни у залежностях для іонів кальцію, як для натрієвих іонів. Струм крізь канали для іонів калію (рис.4.5) є урівноважуючим для загального струму крізь мембрану. Тому, «надлишкова» концентрація іонів вносить зміни у всі залежності, які характеризують електричну активність серцевих клітин.

Іншим методом, для моделювання впливу вірусів на електричну активність клітин серця є модифікація моделі паралельних провідностей. Вплив вірусної інфекції можна врахувати як ланку додаткової провідності в моделі, яка вносить свій вклад в загальний мембранний потенціал.

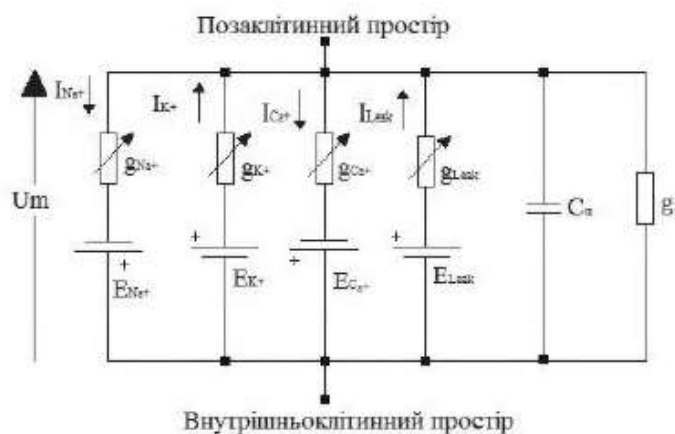


Рисунок 4.7 - Модель паралельних провідностей з додатковою провідністю, що моделює вплив вірусу на електричну активність серцевих клітин

При врахуванні всіх описаних вище змін, які необхідно врахувати для моделювання вірусного впливу на електричну активність серцевих клітин було отримано наступні залежності, які зображено на рис. 4.8 – 4.11. Не зважаючи на те, що додаткова провідність моделює вірусний внесок в мембранний потенціал, провідність для іонів натрію зростає, оскільки цей процес є характерним для захоплення вірусом клітини з метою подальшого розповсюдження в цілому органі. Зміни у фазах плато та реполяризації та в залежностях для струмів відповідають процесам, які описані для збільшення провідностей для іонів натрію. Тобто, зміна провідностей призводить до порушення балансу між струмами та, як наслідок, призводить до змін у досягненнях швидкої реполяризації без додаткових сплесків.

Додаткова провідність, яка моделює вклад вірусів у загальний мембранний потенціал відображається тільки на зміні тривалості потенціалу дії, оскільки при моделюванні проводились зміни для додаткової провідності, але це не відобразилося на вигляді та параметрах потенціалу дії та струмів. В порівнянні з результатами, що отримані для потенціалу дії без модифікації моделі, зміни спостерігаються тільки в значення, що відповідає за рівень потенціалу спокою, який для схеми з рисунку 4.7 є трохи вищим.

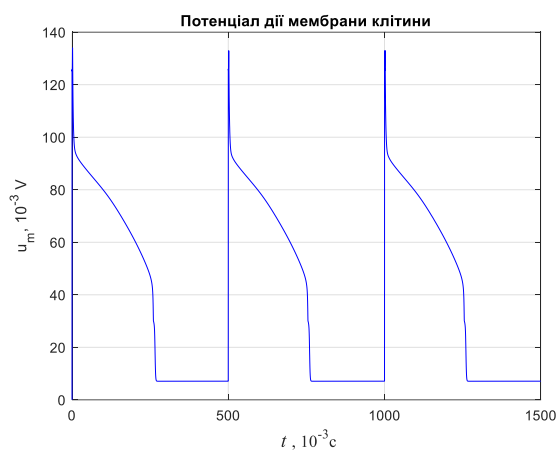
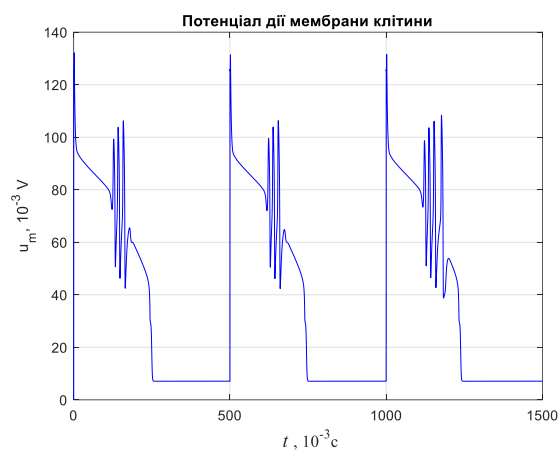
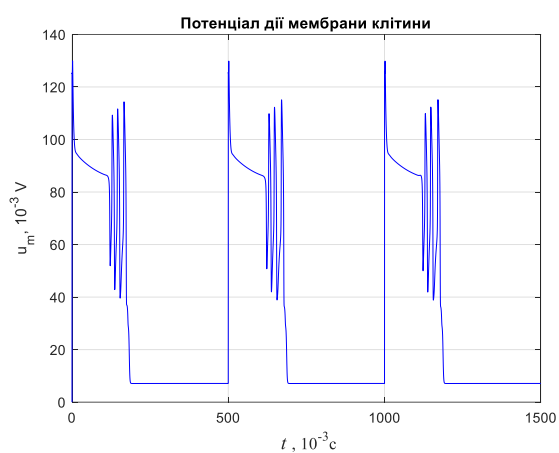
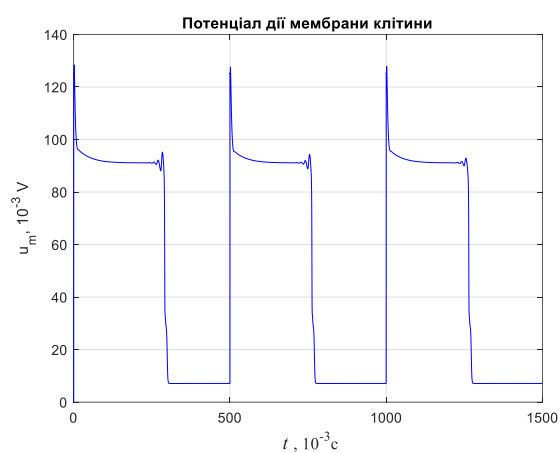
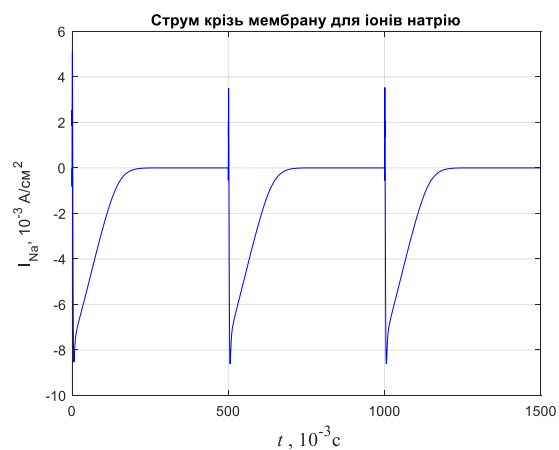
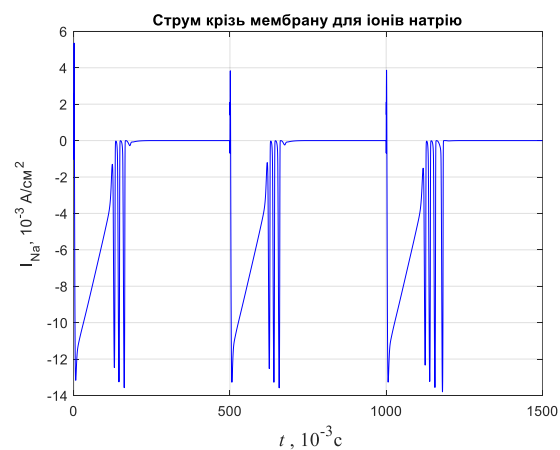
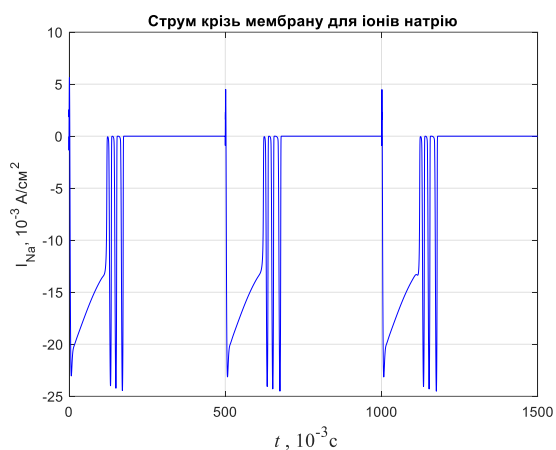
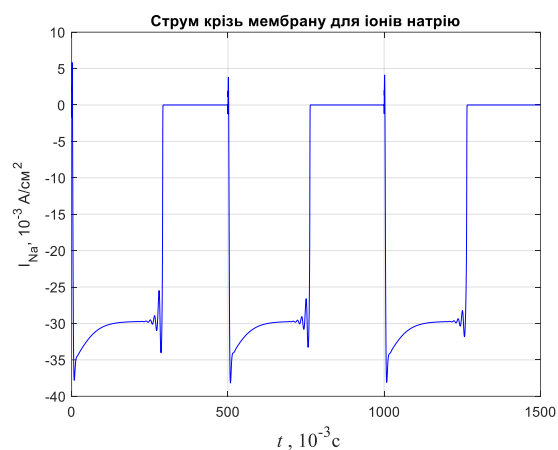
*a**б**в**г*

Рисунок 4.8 - Потенціали дії мембрани клітини з врахуванням впливу вірусів в моделі паралельних провідностей: *a* – при  $g_{\text{Na}} = 0.11 \text{ мСм}$ ; *б* – при  $g_{\text{Na}} = 0.17 \text{ мСм}$ ; *в* – при  $g_{\text{Na}} = 0.3 \text{ мСм}$ ; *г* – при  $g_{\text{Na}} = 0.5 \text{ мСм}$ .

*a**б*

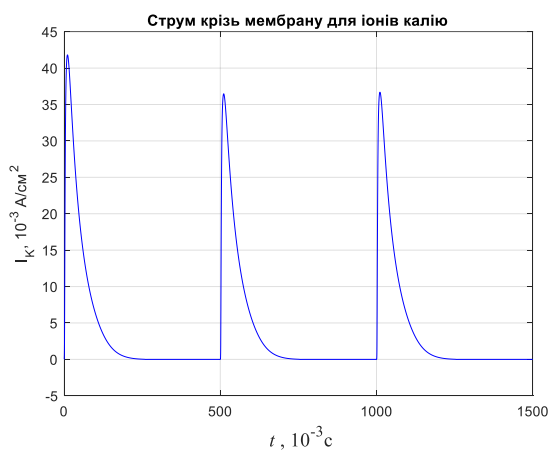


б

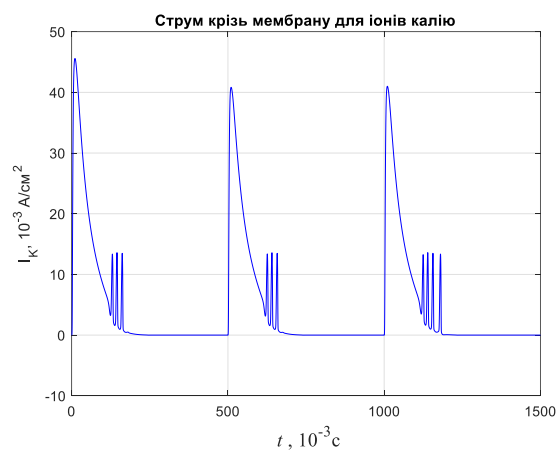


з

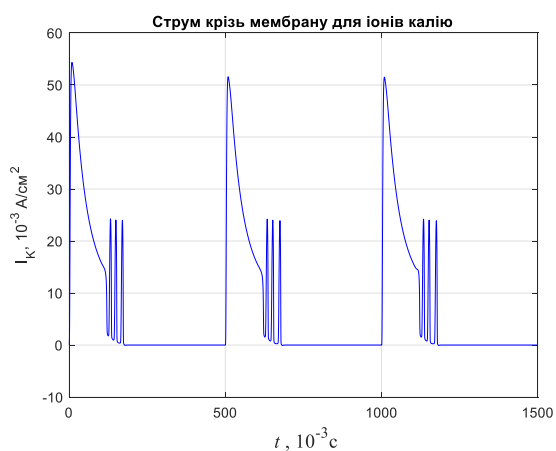
Рисунок 4.9 - Часові залежності струму для іонів натрію : а – при  $g_{Na} = 0.11 \text{ мСм}$ ; б – при  $g_{Na} = 0.17 \text{ мСм}$ ; в – при  $g_{Na} = 0.3 \text{ мСм}$ ; з – при  $g_{Na} = 0.5 \text{ мСм}$ .



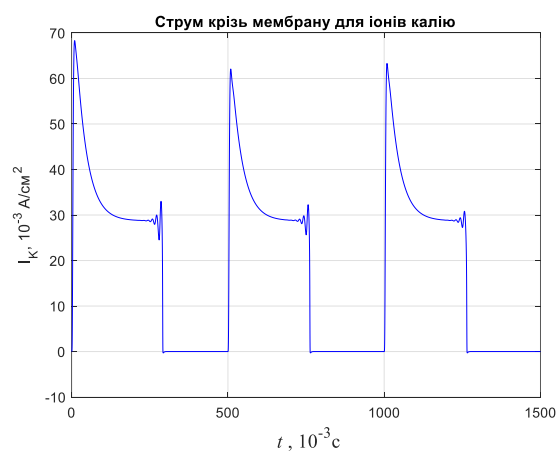
а



б



в



з

Рисунок 4.10 - Часові залежності струму для іонів калію : а – при  $g_{Na} = 0.11 \text{ мСм}$ ; б – при  $g_{Na} = 0.17 \text{ мСм}$ ; в – при  $g_{Na} = 0.3 \text{ мСм}$ ; з – при  $g_{Na} = 0.5 \text{ мСм}$ .

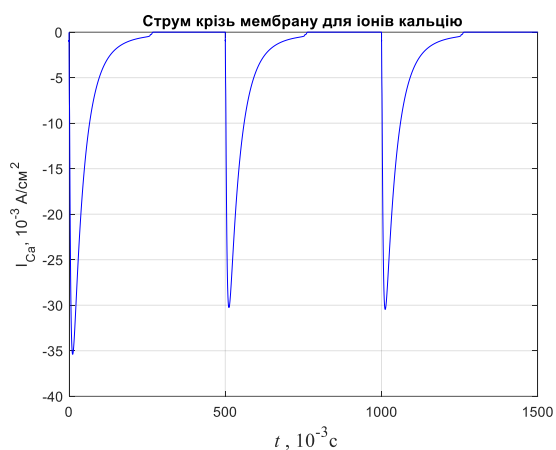
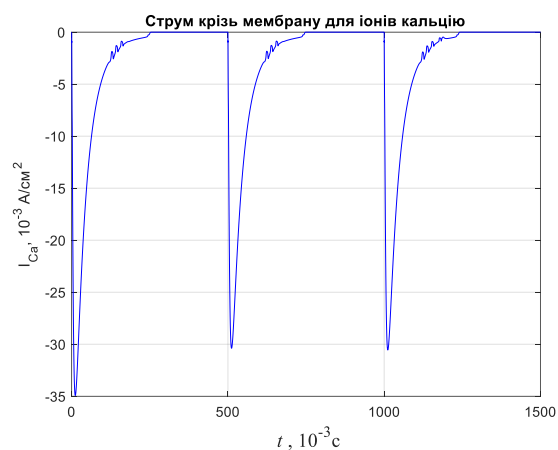
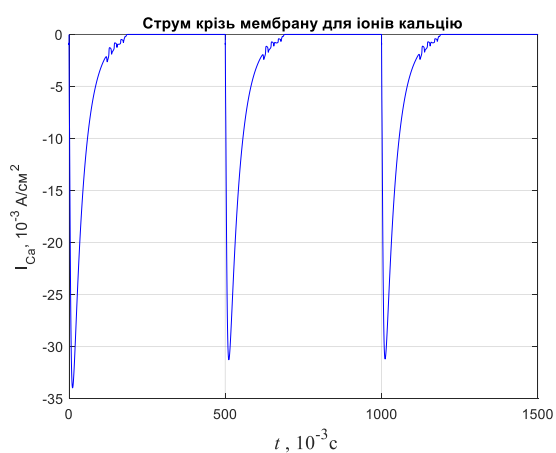
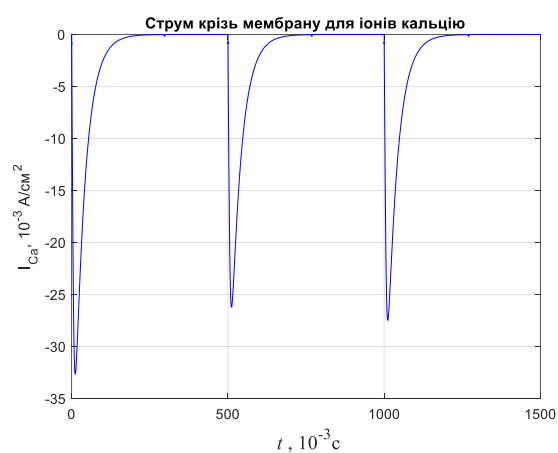
*a**б**в**г*

Рисунок 4.11 - Часові залежності струму для іонів кальцію: *a* – при  $g_{Na} = 0.11$  мСм; *б* – при  $g_{Na} = 0.17$  мСм; *в* – при  $g_{Na} = 0.3$  мСм; *г* – при  $g_{Na} = 0.5$  мСм.

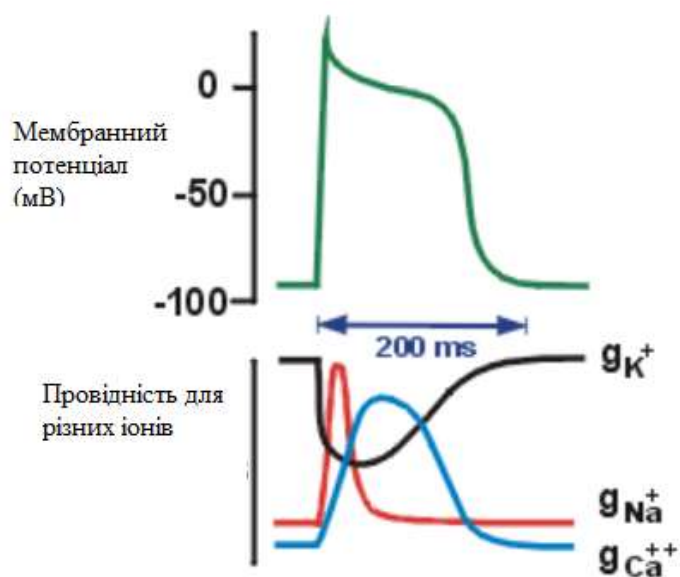


Рисунок 4.12 – Схематичне зображення відповідності фаз потенціалу дії та провідностей для різних типів іонів[96]

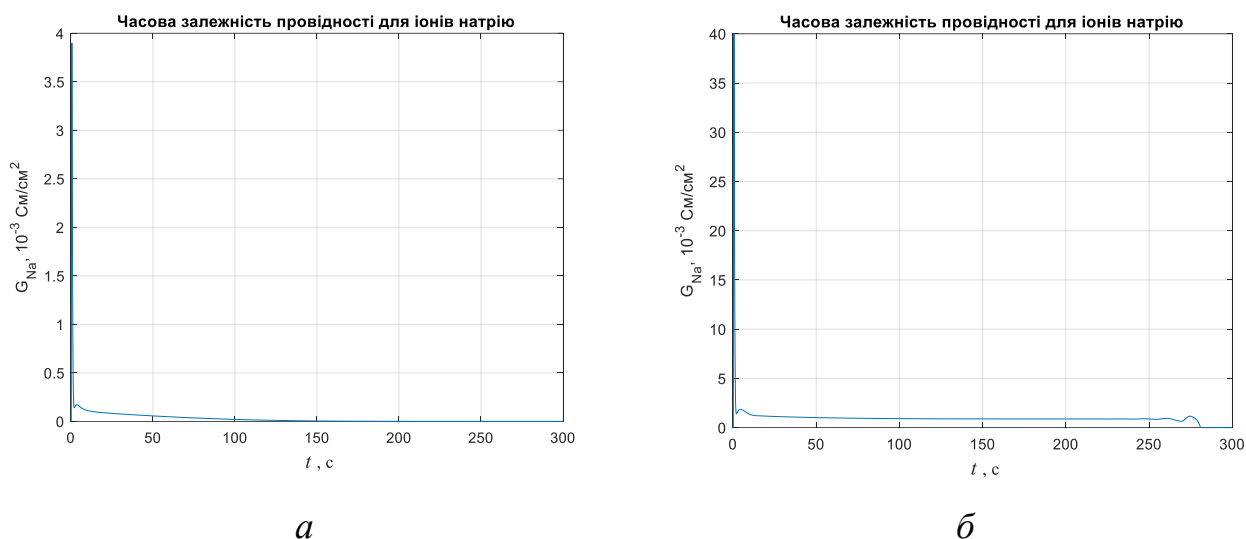


Рисунок 4.13 – Часова залежність різних провідностей для іонів натрію

Відповідно до рис. 4.12, на якому наведено схематичне зображення відповідності для провідностей певних типів іонів та фаз потенціалу дії було побудовано залежності для різних провідностей іону натрію. На рисунку 4.13а зображено часову залежність провідності іонів натрію для здорової людини, а на рисунку 4.13б провідність іонів натрію збільшена в зв'язку з потраплянням в організм людини вірусів. Проаналізувавши ці залежності, зміни у вигляді потенціалів дії за наявності інфекційних збудників спричинені значним збільшенням провідності для іонів натрію та збільшенням часу знаходження натрієвих каналів у відкритому стані.

Калієві канали урівноважують збільшену провідність для іонів натрію, тому зміни у вигляді часових залежностей присутні, оскільки вплив провідності для іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  активовані в однакову фазу потенціалу дії.

Зміни в кальцієвому каналі є незначними, оскільки, відповідно до рисунку 4.12 кальцієвий канал відповідає за фазу деполяризації кардіоміоцита.

#### 4.2 Дослідження сигналів струмів іонних каналів, що отримані експериментальним шляхом

Сигнали, що досліджуються були зареєстровані на базі інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України. Для отримання відповідних записів використовувалась установка для реєстрації іонних струмів методом петч-кламп (метод локальної фіксації потенціалів). Відповідна електрофізіологічна методика дозволяє досліджувати властивості іонних каналів окремих фрагментів клітинної мембрани, що була попередньо ізольована.

На рис. 4.14 зображено два сигнали, червоним кольором, зображено сигнал в якому відсутній хімічний фактор, його називають сигналом в контролі, тобто таким, з яким порівнюються інші записи, отримані з цієї клітини. Синім кольором зображено сигнал, який отримано з клітини, в яку введено хімічну речовину.

З використанням програмного забезпечення Матлаб було проведено дослідження сигналу з використанням вікна, що рухається. Вздовж всього сигналу переміщується вікно певної тривалості, яка залежить безпосередньо від часу запису сигналу, і на кожному проміжку розраховується певний набір параметрів. Після чого будуються графіки, відповідно до розрахованих параметрів (рис. 4.15). Через відстань, що дорівнює тривалості вікна, відкладаються розраховані значення параметрів. Таким чином, можна проаналізувати відмінність параметрів на всьому проміжку сигналу та наявність ділянок які повторюються.



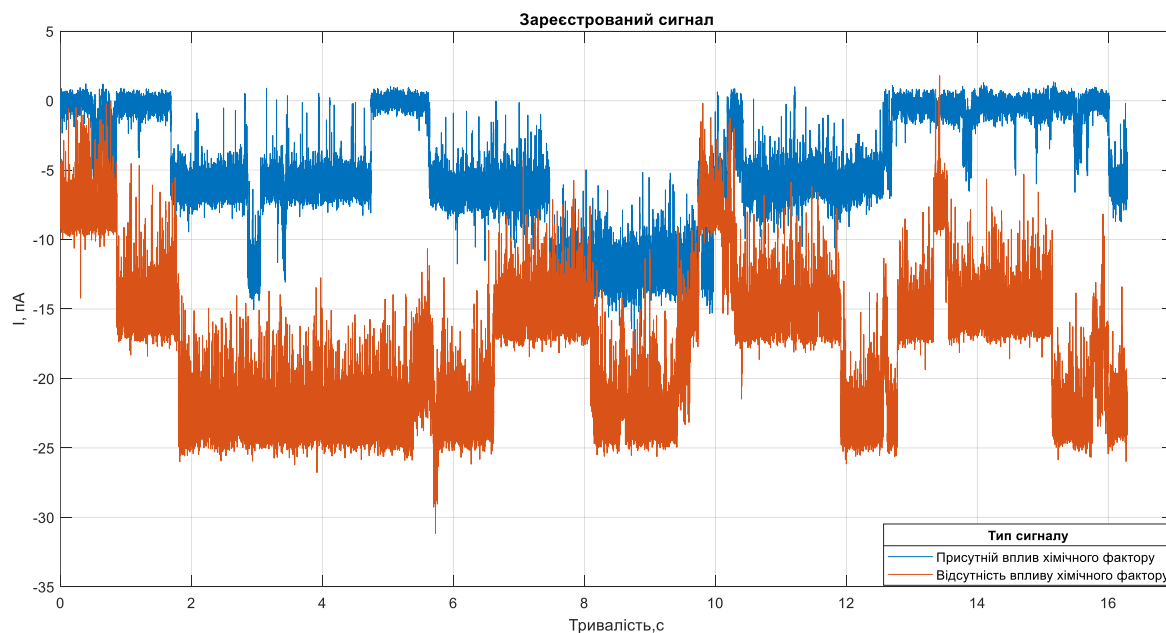
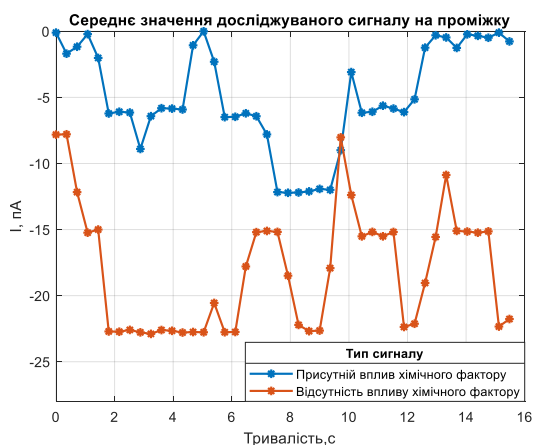
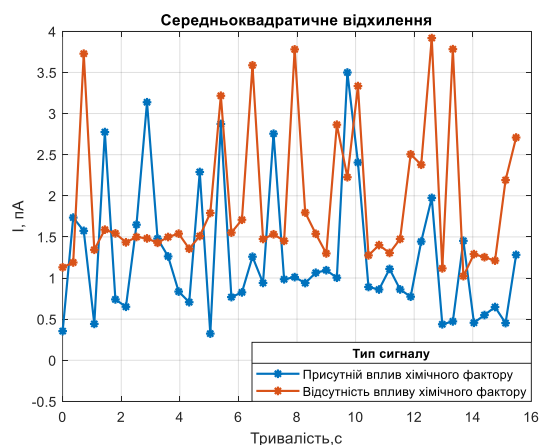


Рис. 4.14 Зареєстрований сигнал методом петч-кламп

Найбільш інформативним виявилося дослідження параметрів, у вікні з перекриттям, оскільки досліджуваний параметр залежить не лише від значень на поточній ділянці, але і враховується попереднє значення.



*a*



*б*

Рисунок 4.15 – *a*) - параметр середнього значення та *б*) - середньоквадратичного відхилення для досліджуваних сигналів

Параметр середнього значення на проміжку, є інформативним, оскільки проміжок сигналу, який потрапив у вікно заданої тривалості усереднюється, та в

результаті чого отримана залежність повторює зареєстрований сигнал. При цьому відсутні складові, які відповідають за неповністю закриті/відкриті канали. Параметр середньоквадратичного відхилення характеризує відмінності для сигналів в контролі та за дії хімічних речовин. Відмінності в амплітуді не значні, а вигляд сигналу суттєво відрізняється.

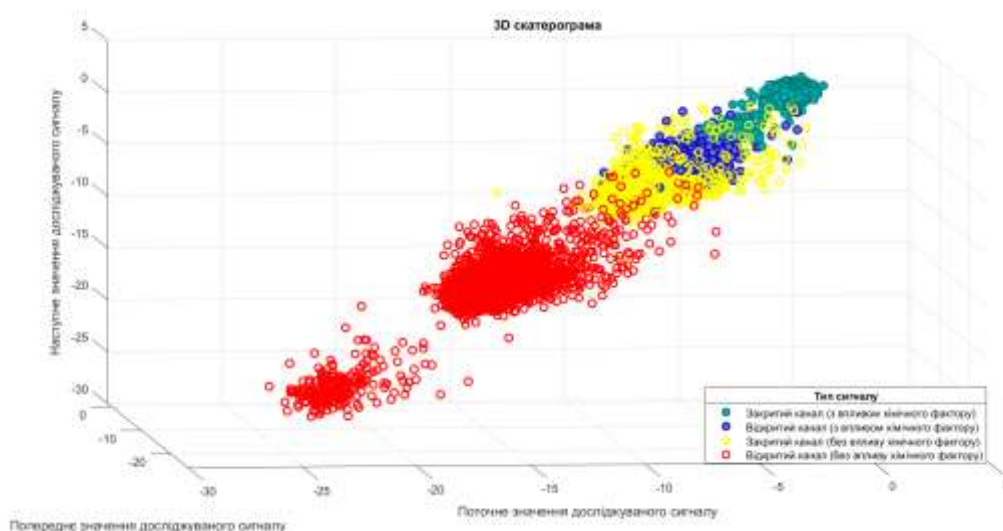


Рисунок 4.16 – 3-Д скатерограми для досліджуваних сигналів

Побудовані скатерограми дозволяють проаналізувати розкид сигналу в залежності від відліку сигналу. Оскільки два записи сигналу аналізуються паралельно, для знаходження суттєвих відмінностей в сигналі без впливу хімічних речовин та з впливом.

На рисунку 4.16 зображено скатерограми в 3-Д вимірі. З отриманих результатів, можна сказати, що відмінності в розкиді сигналів майже відсутні. Всі значення розташовані в області, що нагадує еліпс. Відліки сигналу, що виходять за межі даної фігури майже відсутні. За отриманими скатерограмами легко визначити кількість каналів для зареєстрованого сигналу. Канали одного типу (відкриті/закриті) утворюють фігуру еліпс, та зосереджені в одному місці.

Іншим методом для дослідження та аналізу сигналів є вейвлет перетворення. В дискретному вейвлет перетворенні для досліджуваних сигналів найбільш важлива інформація знаходиться на більш високих рівнях розкладу, а менш

корисна – на низьких. Вибір конкретного типу вейвлетів проводиться залежно від сигналу який необхідно проаналізувати.

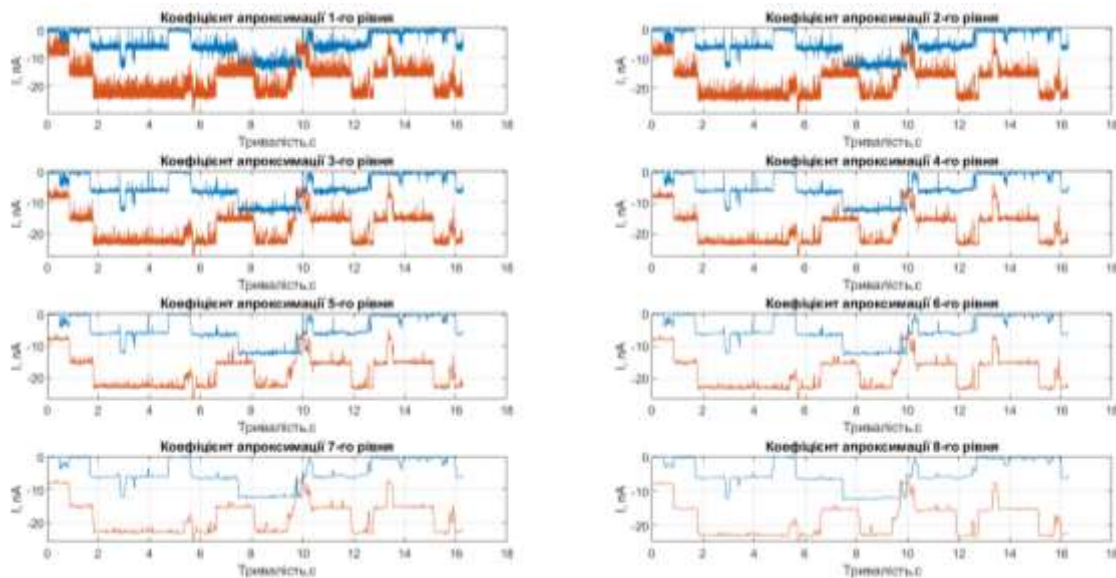


Рис. 4.17 – Коефіцієнти апроксимації для досліджуваних сигналів

В досліджуваних сигналах необхідно відділити частково відкриті/закриті канали від повністю відкритих/закритих. Відповідно до вигляду вихідного сигналу було обрано такий вигляд вейвлет функції, який повторює його форму. З всіх наявних вейвлет функцій було обрано 2, які підходять найкраще - це вейвлет haar та db1. Рівень розкладу вейвлетів становить 8, оскільки, при розкладах на нижчі рівні не досягається розділення шумових складових від корисного сигналу.

На рис. 4.17 зображено коефіцієнти апроксимації для всіх 8-ми рівнів вейвлет-розкладу. Перші 6 рівнів розкладу не є інформативними, оскільки вони є шумовими. На графіку для коефіцієнтів апроксимації 8-го рівня зображено сигнал, який очищено від не повністю відкритих/закритих каналів.[97]

## Висновок до розділу 4

Дослідження електричної активності серця, з використанням математичних методів, на клітинному рівні є важливим, оскільки при потраплянні в організм вірусу, він спочатку «атакує» одну клітину. При відсутності достатнього рівня імунітету в організмі, він не може знешкодити шкідливий вплив вірусу. Після проникнення інфекції в ядро клітини, відбуваються зміни в її роботі, після чого розпочинається процес поступового ураження цілого органу. Необхідно досліджувати та аналізувати функціонування однієї клітини з метою запобігання поширення захворювання далі.

Експериментальний метод дослідження – петч-кламп дозволяє не тільки зареєструвати сигнали зі здорової клітини, але й додавати в процесі дослідження хімічні речовини, та в реальному часі спостерігати за змінами в поведінці активності клітин.

## 5 РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЕКТУ

### 5.1 Опис ідеї проекту (товару, послуги, технології)

Таблиця 5.1 – Опис ідеї стартап-проекту

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Вигоди для користувача
Моделювання впливу інфекцій на електричну активність клітин серця	1. Науковий	Простота та доступність у використанні
	2. Використання в медицині	Доступність та простота використання

Таблиця 5.2 – Визначення сильних, слабких та нейтральних характеристик ідеї проекту

№ п/п	Техніко-економічні характеристики ідеї	(потенційні) товари/концепції конкурентів				W (слабка сторона)	N (нейтральна сторона)	S (сильна сторона)
		Мій проект	Конкурент1	Конкурент2	Конкурент3			
1	Економічні	Низька	Висока	Висока	Середня			+
2	Призначення	Використання коду програм в готовому пристрої	Використання коду програми в готовому пристрої	Використання коду програми в готовому пристрої	Використання коду програм в готовому пристрої		+	
3	Надійності	Довговічність	Довговічність	Довговічність	Довговічність		+	

4	Технологіч ні	Швидке проведе ння дослідж ень	Тривале проведен ня дослідже нь	Тривале проведен ня дослідже нь	Тривале проведе ння дослідж ень			+
5	Ергономічн і	Неможл ивість безпосер еднього запису конкрет ної людини	Запис може проводит ися для конкретн ої людини	Запис може проводит ися для конкретн ої людини	Запис може проводит ися для конкрет ної людини	+		

## 5.2 Технологічний аудит ідеї проекту

Таблиця 5.3 - Технологічна здійсненність ідеї проекту

№ п/п	Ідея проекту	Технології її реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
1	Моделювання впливу інфекцій на електричну активність клітин серця	Реалізація проекту в програмному забезпечення Matlab	Наявна	Є доступною на ринку Необхідна ліцензія на доступ до повного функціоналу

2		Реєстрація сигналів за допомогою технології печт-кламп	Наявна	Є важко доступною
Обрана технологія реалізації ідеї проекту: Проект реалізовано за допомогою середовища програмування Matlab.				

### 5.3 Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту

Таблиця 5.4 - Попередня характеристика потенційного ринку стартап-проекту

№ п/п	Показники стану ринку (найменування)	Характеристика
1	Кількість головних гравців, од	4
2	Загальний обсяг продаж, грн/ум.од	35 ум. од.
3	Динаміка ринку(якісна оцінка)	Зростає
4	Наявність обмежень для входу (вказати характер обмежень)	Немає
5	Специфічні вимоги до стандартизації та сертифікації	Немає
6	Середня норма рентабельності в галузі (або по ринку), %	~ 62 %

Показник рентабельності становить близько 62%, з чого слідує, що ринок можна вважати привабливим.

Таблиця 5.5 - Характеристика потенційних клієнтів стартап-проекту

№ п/п	Потреба, що формує ринок	Цільова аудиторія (цільові сегменти ринку)	Відмінності у поведінці різних потенційних цільових груп клієнтів	Вимоги споживачів до товару
1	Можливість своєчасного виявлення інфекційних захворювань серцево-судинної системи	Медичні установи та науково-дослідні інститути	Відсутні	Надійність Зручність Якість Низька ціна

Таблиця 5.6 - Фактори загроз

№ п/п	Фактор	Зміст загрози	Можлива реакція компанії
1	Нестача кваліфікованих кадрів	Відсутність кваліфікованих кадрів для визначення та попередження розвитку хвороби	Проведення стажувань з метою підготовки кадрів для подальшого працевлаштування
2	Конкуренція	Вихід на ринок, де вже наявні фірми, які займаються подібними завданнями тривалий час	Покращення та внесення новизни в запропоновані технології зі зменшенням ціни



Таблиця 5.7 - Фактори можливостей

№ п/п	Фактор	Зміст можливостей	Можлива реакція компанії
1	Використання нових технологій	Впровадження новизни в наявні технології	Внесення нових ідей в проект
2	Співпраця з науково-дослідними інститутами	Пошук та залучення до співпраці фірм та підприємств	Внесення змін в наявні технології виготовлення та об'єднання ідей в новий проект

Таблиця 5.8 - Ступеневий аналіз конкуренції на ринку

Особливості конкурентного середовища	В чому проявляється дана характеристика	Вплив на діяльність підприємства (можливі дії компанії, щоб бути конкурентоспроможною)
1. Вказати тип конкуренції - олігополія	Невелика кількість фірм, яка займається даними дослідженнями	Покращення якості та характеристик товару
2. За рівнем конкурентної боротьби - міжнародний	Дослідження в цій галузі проводять по всьому світу	Проведення роботи по виведенню продукції на світовий рівень
3. За галузевою ознакою - внутрішньогалузева	Наявність конкуренції тільки між компаніями, які займаються випуском одного продукту	Покращувати якість товару та намагатися знизити ціну на нього
4. Конкуренція за видами товарів: товарно-родова	Конкуренція між різними фірмами, які займаються одними дослідженнями, але за різних технологій	Покращення якості та характеристик товару

5. За характером конкурентних переваг - цінова	Вихід на ринок якісної продукції за доступними цінами	Покращення технології та зменшення цін продукції
6. За інтенсивністю - не марочна	Відсутність боротьби між брендами	Не важливість назви бренду

Таблиця 5.9 - Аналіз конкуренції в галузі за М. Портером

Складові аналізу	Прямі конкуренти в галузі	Потенційні конкуренти	Постачальники	Клієнти	Товари-замінники
	Roche Takeda Egis	Відсутні	Фактором сили є кількість постачальників	Фактори сили споживачів: якість, ціна, інформованість про товар	Відсутні
Висновки:	Кількість конкурентів висока, але важливою є якість продукції	Немає	Постачальники не диктують умови	Умовами від клієнтів є якість та ціна	Обмежень немає

Висновок: Необхідно вийти на ринок та закріпитися на ньому, при цьому отримати гарну репутацію, для подальшого залучення достатньої кількості клієнтів та успішного розвитку проекту.

Таблиця 5.10 – Обґрунтування факторів конкурентоспроможності :

№ п/п	Фактор конкурентоспроможності	Обґрунтування (наведення чинників, що роблять фактор для порівняння конкурентних проектів значущим)
1	Ціна	Товар має нижчу ціну, ніж в конкурентів, що дозволить залучити більшу кількість користувачів.
2	Якість	Отримані результати мають повністю задовольняти вимоги потенційного користувачу
3	Індивідуальний підхід	Важливість в підборі параметрів для кожного користувача
4	Інноваційність	Проведення досліджень кардинально іншим методом, ніж тим, який пропонують конкуренти

Таблиця 5.11 – Порівняльний аналіз сильних та слабких сторін проекту

№ п/п	Фактор конкурентоспроможності	Бали 1-20	Рейтинг товарів-конкурентів у порівнянні з проектом						
			-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
1	Ціна	19	+						
2	Якість	18			+				
3	Індивідуальний підхід	14						+	
4	Інноваційність	18			+				

Таблиця 5.12 – SWOT- аналіз стартап-проекту

Сильні сторони: Ціна, індивідуальний підхід	Слабкі сторони: маловідомість підприємства
---------------------------------------------	--------------------------------------------

Можливості: Підвищення якості товару при збільшенні попиту та покращення характеристик за умови індивідуального підходу до користувачів.	Загрози: Складності досягнення гарної репутації та можливість недосягнення мети, через наявність конкурентів
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблиця 5.13 – Альтернативи ринкового впровадження стартап-проекту

№ п/п	Альтернатива (орієнтовний комплекс заходів) поведінки ринкової	Ймовірність отримання ресурсів	Строки реалізації
1	Проведення набору персоналу для тренінгів з подальшим працевлаштування	75%	1 рік
2	Співпраця з іншими компаніями	80%	6 місяців

З зазначених в таблиці 5.13 альтернатив, обрано другу, оскільки ймовірність та простота отримання ресурсів більша, а термін реалізації менший.

#### 5.4.Розроблення ринкової стратегії продукту

Таблиця 5.14 – Вибір цільових груп потенційних споживачів

№ п/п	Опис профілю цільової	Готовність споживачів	Орієнтовний попит в межах	Інтенсивність конкуренції в сегменті	Простота входу у сегмент
-------	-----------------------	-----------------------	---------------------------	--------------------------------------	--------------------------

	групи потенційних клієнтів	сприйняти продукт	цільової групи (сегменту)		
1	Медичні установи	+	Середній	Середня	Середня
2	Науково- дослідні інститути	+	Високий	Низька	Висока
Які цільові групи обрано: №2					

Таблиця 5.15 – Визначення базової стратегії розвитку

№ п/п	Обрана альтернатива розвитку проекту	Стратегія охоплення ринку	Ключові конкурентоспроможні позиції відповідно до обраної альтернативи	Базова стратегія розвитку*
1.	Співпраця з іншими компаніями	Виготовлення нового товару з використанням наявних технологій обох компаній	Низька ціна Висока якість	Стратегія диференціації

Таблиця 5.16 – Визначення базової стратегії конкурентної поведінки

№ п/п	Чи є проект «першопрохідцем» на ринку?	Чи буде компанія шукати нових споживачів, або забирати	Чи буде компанія копіювати основні характеристики товару	Стратегія конкурентної поведінки*
----------	----------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------

		існуючих у конкурентів?	конкурента, і які?	
1	Так	Так	Ні	Стратегія виклику лідера

Таблиця 5.17 - Визначення стратегії позиціонування

№ п/п	Вимоги до товару цільової аудиторії	Базова стратегія розвитку	Ключові конкурентоспроможні позиції власного стартап-проекту	Вибір асоціацій, які мають сформувати комплексну позицію власного проекту (три ключових)
1	Ціна	Стратегія диференціації	Зменшення ціни	Висока якість, низька ціна та індивідуальний підхід
2	Якість	Стратегія диференціації	Підвищення якості	

### 5.5 Розроблення маркетингової програми стартап-проекту

Таблиця 5.18 – Визначення ключових переваг концепції потенційного товару

№ п/п	Потреба	Вигода, яку пропонує товар	Ключові переваги перед конкурентами (існуючі або такі, що потрібно створити)
1	Своєчасне визначення початку ураження серцево-судинної системи	Дослідження можна проводити за короткий проміжок часу, з отриманням результатів	Покращення якості і при цьому зниження ціни

Таблиця 5.19 – Опис трьох рівнів моделі товару

Рівні товару	Сутність та складові		
I. Товар за задумом	Моделювання впливу інфекційних факторів на електричну активність клітин серця		
II. Товар у реальному виконанні	Властивості/характеристики	М/Нм	Вр/Тх/Тл/Е/Ор
	1. Якість	М	Е
	2. Ціна	М	Вр/Тл
	Якість: довговічність та точність при використанні		
	Пакування -		
	Марка: назва організації розробника + назва товару		
III. Товар із підкріпленням	До продажу: гарантія та первинний інструктаж перед використанням		
	Після продажу: технічна підтримка		
За рахунок чого потенційний товар буде захищено від копіювання: авторське право			

Таблиця 5.20 - Визначення меж встановлення ціни

№ п/п	Рівень цін на товари-замінники	Рівень цін на товари-аналоги	Рівень цільової групи споживачів	Верхня та нижня межі встановлення ціни на товар/послугу
1	Співпадає	-	Середній	25-50\$

Таблиця 5.21 - Формування систем збуту

№ п/п	Специфіка закупівельної поведінки цільових клієнтів	Функції збуту, які має виконувати постачальник товару	Глибина каналу збуту	Оптимальна система збуту
-------	-----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	----------------------	--------------------------

1	Залежно від стану користувача та потреб науково-дослідного інституту	Комунікації зі споживачами; Пошук нових наукових центрів для проведення нових досліджень;	Канал нульового рівня	Безпосередній збут розробником особисто
---	----------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------	-----------------------------------------

Таблиця 5.22 - Концепція маркетингових комунікацій

№ п/п	Специфіка поведінки цільових клієнтів	Канали комунікацій, якими користуються цільові клієнти	Ключові позиції, обрані для позиціонування	Завдання рекламного повідомлення	Концепція рекламного звернення
1	Вибір продукту з огляду на ціну та якість	Безпосереднє спілкування клієнтів з розробником та взаємодія з науково-дослідними інститутами	Якість, ціна, ефективність у визначення	Зацікавлення споживача та потенції установи для співпраці	Пропонування високої якості за умов низької ціни



## Висновок до розділу 5

За наведеними в 5 розділі даними можливість ринкової комерціалізації для проекту існує. Статистика захворювань та смертності для людей по всьому світу є найвищою саме для проблем з серцево-судинною системою. Отже, попит на проект існує, динаміка ринку є позитивною, а рентабельність високою.

Розглянувши потенційні групи клієнтів та бар'єри входження на ринок, які є середніми, можна стверджувати про позитивні перспективи впровадження проекту. Описаний проект є конкурентоспроможним по відношенню з іншими можливими, а стан конкуренції в галузі не є високим.

Подальша імплементація проекту є доцільною, серед існуючих альтернатив доцільно обрати стратегію по залученню до співпраці компаній з високим рейтингом серед користувачів для подальшого удосконалення існуючих проектів та запуску нових.

## ВИСНОВКИ

При виконанні магістерської дисертації досліджувалися електрофізіологічні параметри серцевих клітин за умов потрапляння вірусів в складові серцево-судинної системи. Врахувавши процеси, які відбуваються в клітині при потраплянні в неї вірусу, було проведено моделювання параметрів кардіоміоцитів, за різних значень вкладу іонних струмів в клітину.

Використовуючи отримані залежності, які демонструють зміну провідностей для одного з типів іонів при впливі вірусів на клітину, було побудовано залежності для потенціалів дії та струмів іонів крізь мембрану. Суттєві зміни на графічних залежностях для одного кардіоміоциту означають, що імунітет людини не впорався з вірусом, який потрапив в організм, а отже було уражено більшу частину клітин, які є складовими серця. Відповідно, схожі зміни в неправильній роботі однієї клітині призводять до суттєвих змін в роботі всього серця, і можуть викликати аритмії, тому дослідження, які присвячені цій темі є актуальними.

Використовуючи модель Ходжкіна-Хакслі було проведено моделювання за умов, коли вірус враховується, як окрема складова провідності. Для такого варіанту, також отримано залежності електричної активності кардіоміоцитів

Було проведено дослідження сигналів, які зареєстровані з використанням установки петч-клмп в інституті фізіології імені О.О. Богомольця НАН України. Записи демонструють поведінку ізольованої клітини, як реакцію на сторонні збудники. Було запропоновано методику обробки отриманих сигналів, для їх подальшої класифікації та створення програмного забезпечення для автоматизованої обробки сигналів.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Как вирусы берут клетку на бордаж

Режим доступу до ресурсу: <https://nkj.ru/news/34288/>

2. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях //Журнал инфектологии – 2017. - № 4. - том 9. – С. 14-23

3. Инфекции и сердце

Режим доступу до ресурсу: [http://www.cardio.by/statyatyabut\\_page](http://www.cardio.by/statyatyabut_page)

4. Viral Heart Disease

Режим доступу до ресурсу: <https://www.healthline.com/health/heart-disease/viral>

5. Камеры сердца

Режим доступу до ресурсу: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Камеры\\_серця](https://uk.wikipedia.org/wiki/Камеры_серця)

6. Строение сердца человека и особенности его работы

Режим доступу до ресурсу: <https://spb.medsu.ru/articles/stroenie-serdtsa-cheloveka/>

7. Heart anatomy

Режим доступу до ресурсу: <https://www.britannica.com/science/heart>

8. Розділ 11.2. ПРОВІДНА СИСТЕМА СЕРЦЯ

Режим доступу до ресурсу: <https://physiology.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2017/05/Розділ-11.2.-Провідна-система-серця.pdf>

9. Conduction system of the heart

Режим доступу до ресурсу: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/conducting-system-of-the-heart>

10. Conditions We Treat: Heart Infections

Режим доступу до ресурсу: <https://www.pulseheartinstitute.org/for-patients/conditions-we-treat/heart-infections/>

11. Ignatius W Fong New Perspective of Infections in Cardiovascular Disease. Curr Cardiol Rev. - 2009 May. - 5(2) : pp. 87 – 104

## 12. Инфекционные заболевания сердца

Режим доступа до ресурсу: <https://www.lotos74.ru/about/blog/infektsionnye-zabolevaniya-serdtsa/>

## 13. Глава 7. Эндокардит

Режим доступа до ресурсу: <https://compendium.com.ua/clinical-guidelines/cardiology/section-12/glava-7-endokardit/>

## 14. Эндокардит

Режим доступа до ресурсу: <https://smg.if.ua/index.php/инфо/корисні-поради/item/263-ендокардит>

## 15. Инфекционный эндокардит

Режим доступа до ресурсу: <https://www.msmanuals.com/ru/профессиональный/нарушение-сердечно-сосудистой-системы/эндокардит/инфекционный-эндокардит>

## 16. Heart Valves and Infective Endocarditis

Режим доступа до ресурсу: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-valve-problems-and-disease/heart-valve-problems-and-causes/heart-valves-and-infective-endocarditis>

## 17. Infective Endocarditis

Режим доступа до ресурсу: <https://www.healthline.com/health/infectious-endocarditis>

## 18. Миокардит

Режим доступа до ресурсу: <https://edaplus.info/feeding-in-sickness/myocarditis.html>

## 19. Миокардит

Режим доступа до ресурсу: <https://www.smclinic-spb.ru/doctor/kardiolog/zabolevania/2751-miokardit>

## 20. Инфекционные миокардиты

Режим доступа до ресурсу: <http://ikb-bel.belzdrav.ru/services/recomendations/28383/>

## 21. Миокардит

Режим доступа до ресурсу: <https://www.msmanuals.com/ru/дома/заболевания-сердечно-сосудистой-системы/заболевания-перикарда-и-миокардит/миокардит>

## 22. Перикардит

Режим доступа до ресурсу: <http://www.mosmedic.com/perikardit.html>

## 23. Перикардит

Режим доступа до ресурсу: <https://www.promedicina.clinic/adult/perikardit/>

## 24. Блог по ЭКГ

Режим доступа до ресурсу: [http://areatu.blogspot.com/2013/09/blog-post\\_4.html](http://areatu.blogspot.com/2013/09/blog-post_4.html)

## 25. Перикардит

Режим доступа до ресурсу:

<https://www.msmanuals.com/ru/профессиональный/нарушения-сердечно-сосудистой-системы/миокардит-и-перикардит/перикардит>

## 26. Перикардит

Режим доступа до ресурсу: <https://www.hirslanden.com/ru/international/disease-patterns/pericarditis.html>

## 27. Электрокардиография (ЭКГ) в состоянии покоя

Режим доступа до ресурсу:

[https://hospitalfts.ru/patients/diagnostics/details/elektrokardiografiya\\_-ekg-\\_v\\_sostoyanii\\_pokoja/](https://hospitalfts.ru/patients/diagnostics/details/elektrokardiografiya_-ekg-_v_sostoyanii_pokoja/)

## 28. Electrocardiogram (ECG)

Режим доступа до ресурсу: <https://www.nhs.uk/conditions/electrocardiogram/>

## 29. Electrocardiogram

Режим доступа до ресурсу: <https://www.healthline.com/health/electrocardiogram>

## 30. Electrocardiogram (ECG or EKG)

Режим доступа до ресурсу: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ekg/about/pac-20384983>

## 31. Стандартна електрокардіографія

Режим доступа до ресурсу: <https://empendium.com/ua/chapter/B27.V.25.1.1>

32. How to read an Electrocardiogram (ECG). Part One: Basic principles of the ECG. The normal ECG.

Режим доступу до ресурсу: <http://www.southsudanmedicaljournal.com/archive/may-2010/how-to-read-an-electrocardiogram-ecg.-part-one-basic-principles-of-the-ecg.-the-normal-ecg.html#:~:text=Normal%20range%20up%20to%20120,be%20slightly%20longer%20in%20females>)

33. Chest X-Ray

Режим доступу до ресурсу: <https://www.svhhearthealth.com.au/procedures/imaging/chest-x-ray>

34. Рентгенографія органів грудної клітки №1

Режим доступу до ресурсу: <https://studfile.net/preview/2288058/page:24/>

35. X-Rays of the Chest

Режим доступу до ресурсу: <https://www.msmanuals.com/home/heart-and-blood-vessel-disorders/diagnosis-of-heart-and-blood-vessel-disorders/x-rays-of-the-chest>

36. Традиционная рентгенография

Режим доступу до ресурсу: <https://www.radiologie-muenchen.de/ru/радиология/диагностика/традиционная-рентгенография>

37. Рентгенологические методы исследования

Режим доступу до ресурсу: <https://studfile.net/preview/5362727/page:2/>

38. Компьютерная томография (КТ)

Режим доступу до ресурсу: <http://heart-master.com/clinic/diagnostic/ecg/>

39. Big thrombus “sitting” in an atrial septal aneurysm

Режим доступу до ресурсу: [https://www.researchgate.net/figure/Thorax-contrast-CT-scan-five-chamber-view-of-the-heart-showing-a-partially-calcified\\_fig4\\_317264693](https://www.researchgate.net/figure/Thorax-contrast-CT-scan-five-chamber-view-of-the-heart-showing-a-partially-calcified_fig4_317264693)

40. Кардио КТ (КТ-СЕРДЦА)

Режим доступу до ресурсу: <https://www.radiologie-muenchen.de/ru/радиология/диагностика/компьютерная-томография-кт/кардио-кт-кт-сердца>

## 41. МРТ и КТ

Режим доступу до ресурсу: <http://gb71.ru/pages/mrt-i-kt/>

## 42. КТ информация для пациентов

Режим доступу до ресурсу: <http://www.tomography.ru/main.php?key=ct>

## 43. Echocardiogram (Echo)

Режим доступу до ресурсу: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/diagnosing-a-heart-attack/echocardiogram-echo>

## 44. EchoКГ

Режим доступу до ресурсу: <https://omeda.org.ua/services/diagnostika/ekhogk>

## 45. Echocardiography

Режим доступу до ресурсу: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/echocardiography>

## 46. Scintigraphy

<https://www.wikilectures.eu/w/Scintigraphy>

## 47. Myocardial perfusion imaging

Режим доступу до ресурсу: <https://www.iraqigerman.com/%D9%84%D9%84%D8%A7%D8%B7%D8%A8%D8%A7%D8%A1/myocardial-perfusion-imaging>

## 48. Radionuclide Imagination of the Heart

Режим доступу до ресурсу: <https://www.msmanuals.com/home/heart-and-blood-vessel-disorders/diagnosis-of-heart-and-blood-vessel-disorders/radionuclide-imaging-of-the-heart>

## 49. Сцинтиграфия миокарда

Режим доступу до ресурсу: <https://www.nuklearmedizin-ukbonn.de>

## 50. What is a biopsy?

Режим доступу до ресурсу: <https://www.rcpath.org/discover-pathology/news/fact-sheets/what-is-a-biopsy.html>

## 51. Cardiac Biopsy

Режим доступа до ресурсу:  
<https://www.svhhearthealth.com.au/procedures/procedures-treatments/cardiac-biopsy>

## 52. Heart biopsy

Режим доступа до ресурсу: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/heart-transplant/multimedia/heart-biopsy/img-20206822>

## 53. Myocardial biopsy

Режим доступа до ресурсу: <https://medlineplus.gov/ency/article/003873.htm>

## 54. How Is Cardiac Muscle Tissue Different from Other Muscle Tissues?

Режим доступа до ресурсу: <https://www.healthline.com/health/cardiac-muscle-tissue#structure>

## 55. Cardiac Muscle Tissue

Режим доступа до ресурсу: <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/10-7-cardiac-muscle-tissue/>

## 56. Human heart and cardiac muscle, illustration

Режим доступа до ресурсу:  
<https://www.sciencephoto.com/media/901606/view/human-heart-and-cardiac-muscle-illustration>

## 57. Cardiac Muscle

Режим доступа до ресурсу: <https://science-naturalphenomena.blogspot.com/2009/02/cardiac-muscle.html>

## 58. Cardiac muscle

Режим доступа до ресурсу: <https://www.britannica.com/science/cardiac-muscle>

## 59. 3.2 Автоматизм сердца. Физиологические свойства и особенности сердца. Регуляция деятельности сердца.

Режим доступа до ресурсу:  
<https://do2.vsmu.by/mod/page/view.php?id=32813&lang=be>

60. Кубарко, А. И. К88 Физиологические свойства и особенности миокарда в вопросах и ответах : учеб.-метод. пособие / А. И. Кубарко, Д. А. Александров, Н. А. Башаркевич. – Минск : БГМУ, 2012. – 32 с. ISBN 978-985-528-648-7.



## 61. Anatomy, Thorax, Heart Muscles

Режим доступа до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545195/>

## 62. Cardiomyocytes structure, function and associated pathologies

Режим доступа до ресурсу:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357272505001342>

## 63. Origin of Cardiomyocytes in the Adult Heart

Режим доступа до ресурсу:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4283577/>

## 64. Сердечно-сосудистая система. Сердце

Режим доступа до ресурсу: [http://www.morphology.dp.ua/\\_mp3/circulation6.php](http://www.morphology.dp.ua/_mp3/circulation6.php)

## 65. Cardiomyocytes (Cardiac Muscle Cells)

Режим доступа до ресурсу:

<https://www.microscopemaster.com/cardiomyocytes.html#:~:text=Definition%3A%20What%20are%20Cardiomyocytes%3F,of%20blood%20around%20the%20body>

## 66. Исследование электрической активности сердца

Режим доступа до ресурсу: <http://humbio.ru/humbio/har3/001713e1.htm>

## 67. Electrical System of the Heart

Режим доступа до ресурсу: <https://www.uofmhealth.org/health-library/te7147abc>

## 68. Heart Beat

Режим доступа до ресурсу: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/17064-heart-beat#:~:text>

## 69. Physiology, Resting Potential

Режим доступа до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538338/>

## 70. Потенциал покоя и потенциал действия

Режим доступа до ресурсу: <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/kolman/340.htm>

## 71. Action potentials in myocytes

Режим доступа до ресурсу:

[https://www.osmosis.org/learn/Action\\_potentials\\_in\\_myocytes](https://www.osmosis.org/learn/Action_potentials_in_myocytes)

## 72. Кардиомиоцит

Режим доступа до ресурсу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Кардиомиоцит>

### 73. The Action Potential in Ventricular Cells

Режим доступа до ресурсу: <https://teachmephysiology.com/cardiovascular-system/cardiac-muscle/action-potential-ventricular-cells/>

### 74. Как вирус проникает в клетку

Режим доступа до ресурсу: [http://www.csr.spbu.ru/pub/RFBR\\_publications/articles/biology/2003/kak\\_virus\\_pronikaet\\_v\\_kletku\\_03\\_bio.pdf](http://www.csr.spbu.ru/pub/RFBR_publications/articles/biology/2003/kak_virus_pronikaet_v_kletku_03_bio.pdf)

### 75. Steps of Virus Infections

Режим доступа до ресурсу: <https://courses.lumenlearning.com/wm-biology2/chapter/steps-of-virus-infections/>

### 76. Medical Microbiology. 4<sup>th</sup> edition. Chapter 45 Viral Pathogenesis

Режим доступа до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8149/>

### 77. Molecular Biology of the Cell. 4<sup>th</sup> edition. Cell Biology of Infection

Режим доступа до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26833/>

78. R. Plonsey and R. Barr, Bioelectricity. A Quantitative Approach, third ed. New York: Springer Science + Business Media, LLC, 2007.

### 79. The Hodgkin-Huxley Model for the Generation of Action Potentials

Режим доступа до ресурсу: [https://www.st-andrews.ac.uk/~wjh/hh\\_model\\_intro/](https://www.st-andrews.ac.uk/~wjh/hh_model_intro/)

80. Плонси Р., Барр Р. Биоэлектричество: Количественный подход: Пер. с англ. — М: Мир, 1991. — 366 с. ISBN 5-03001841-7

### 81. Patch Clamp Technique

Режим доступа до ресурсу: <https://www.news-medical.net/life-sciences/Patch-Clamp-Technique.aspx>

### 82. The Patch-Clamp Technique

Режим доступа до ресурсу: <https://www.leica-microsystems.com/science-lab/the-patch-clamp-technique/>

### 83. Patch Clamp Electrophysiology

Режим доступа до ресурсу: <https://www.moleculardevices.com/applications/patch-clamp-electrophysiology#gref>

84. 12 методов в картинках: нейробиология

Режим доступа до ресурсу: <https://biomolecula.ru/articles/metody-v-kartinkakh-neirobiologii>

85. Patch clamp метод

Режим доступа до ресурсу: <https://cmi.to/patch-clamp/>

86. Global Lab-On-Chips Market Trends, Applications, Analysis, Growth, And Forecast To 2027

Режим доступа до ресурсу: <https://marketresearch.biz/report/lab-on-chips-market/>

87. Лаборатория на чипе

Режим доступа до ресурсу: <http://labonchip.ru/>

88. Introduction to lab-on-a-chip 2015: Review, history and future

Режим доступа до ресурсу: <https://www.elveflow.com/microfluidic-reviews/general-microfluidics/introduction-to-lab-on-a-chip-review-history-and-future/>

89. Smartphone-interfaced lab-on-a-chip devices for field-deployable enzyme-linked immunosorbent assay, Arnold Chen, Royal Wang, Candace R. S. Bever, Siyuan Xing, Bruce D. Hammock and Tingrui Pan. Biomicrofluidics 8, 064101 (2014).

90. 'Heart-On-A-Chip' Process Aims To Speed Up Drug Testing

Режим доступа до ресурсу: <https://speciality.medicaldialogues.in/heart-on-a-chip-process-aims-to-speed-up-drug-testing>

91. Heart-on-chip definition

Режим доступа до ресурсу: <https://www.elveflow.com/microfluidic-reviews/organs-on-chip-3d-cell-culture/heart-on-chip-microfluidic/>

92. Heart-on-a-Chip: a novel microfluidic approach for cardiac research

Режим доступа до ресурсу: <https://www.ufluidix.com/microfluidics-applications/organ-on-a-chip/heart-on-a-chip/>

93. The Cardiac Action Potential

Режим доступу до ресурсу: <http://www.vhlab.umn.edu/atlas/conduction-system-tutorial/cardiac-action-potentials.shtml>

94. E. G. Strauss, E. M. Lenches, and M. A. Stamreich-Martin, "Growth and release of several alphaviruses in chick and BHK cells," *Journal of General Virology*, vol. 49, no. 2, pp. 297–307, 1980.

95. Alphavirus Replication The Role of Cardiac Glycoside and Ion Concentration in Host Cells

Режим доступу до ресурсу: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/2813253/>

96. Non-nodal Cell Action Potentials

Режим доступу до ресурсу: [https://www.cvpharmacology.com/antiarrhy/cardiac\\_action\\_potentials](https://www.cvpharmacology.com/antiarrhy/cardiac_action_potentials)

97. Preliminary Statistical Analysis of Large Conductance Cationic Channels Flickering / A. Kotliarova, O. Kotyk, N. Ivanushkina, K. Ivanko, V. Lukianenko, B. Zadokha, I. Nesteruk // *Proceeding of 2020 IEEE 40<sup>th</sup> International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)* / – 2020. – pp. 609-612

98. Heart disease

Режим доступу до ресурсу : <https://www.mayoclinic.org/diseasesconditions/>

99. Computer Modeling of Cardiac Cells Electrical Activity / N. Ivanushkina, K. Ivanko, Y. Prokopenko, V. Timofeyev, R. Visone, A. Redaelli // *Proceeding of 2018 IEEE 38<sup>th</sup> International Scientific Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)*. – 2018. – pp. 369-374

100. Simulation of action potential in cardiomyocytes / K. Ivanko, N. Ivanushkina, Y. Prokopenko // *Proceeding of 2017 IEEE 37<sup>th</sup> International Scientific Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)*. – 2017. – pp. 358-362

101. A Computation Model of Electrophysiological Properties of Cardiomyocytes / N.G. Ivanushkina, E.O. Ivan`ko, Yu.V. Prokopenko, A. Redaelli, V.I. Timofieiev, R. Visone // *Visnyk NTUU KPI Seriya Radiotekhnika Radioaparotobuduvannia*, 2018, Iss. 70, pp. 69-77.

102. New Approach for Currents Assessment in Single Ion Channels of Cardiac Cells Nuclei/ N. Ivanushkina, K. Ivanko, A. Kotliarova, O. Kotyk, V. Lukianenko, I. Nesteruk, V. Timofeyev, B. Zadokha // Proceeding of 2020 IEEE 40<sup>th</sup> International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)/ – 2020/. – pp.589-602

103. Функціонування катіонних каналів великої провідності ядерної мембрани під впливом модуляторів нікотинових холінорецепторів / А.Б. Котлярова, О.А. Котик, І.В. Юришинець, С.М. Марченко // Фізіологічний журнал – 2019. – том 65 – №6. – с. 30 – 37

103. What Is Heart Disease?

Режим доступу до ресурсу: <https://www.verywellhealth.com/overview-of-heart-disease-4160961>

104. Physiology of Cardiac Conduction and Contractility

Режим доступу до ресурсу: <http://www.pathophys.org/physiology-of-cardiac-conduction-and-contractility/>

105. Кубарко, А.И. / Физиологические свойства и особенности миокарда в вопросах и ответах: учеб.-метод. пособие / А. И. Кубарко, Д.А. Александров, Н.А. Башаркевич. – Минск : БГМУ, 2012. – 32 с.

106. Electrical System of the Heart

Режим доступу до ресурсу: <https://www.uofmhealth.org/health-library/te7147abc>

107. Hodgkin-Huxley Experiments

Режим доступу до ресурсу: <https://www.swarthmore.edu/NatSci/echeeve1/Ref/HH/HHmain.htm>

108. Lab-on-a-Chip for Cardiovascular Physiology and Pathology /Sean Beverung, Jingwen Wu, Robert Steward // Micromachines – 2020. – 11. – 898. – pp. 1-22

109. Экспериментальные и теоретические методы изучения ионных каналов / Д.А. Турченков, В.С. Быстров // Математическая биология и биоинформатика. 2014. Т. 9. №1. С. 112-148